

Department of Molecular Mechanisms of Disease
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. et phil. II Michael Hottiger

Musculoskeletal Research Unit (MSRU) und Center for Applied Biotechnology and
Molecular Medicine (CABMM)

Leitung: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS
Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
PD Dr. med. dent. Stefan Stübinger

Einfluss von peri-implantären Seidenligaturen auf das umliegende Hart- und Weichgewebe im Mini-pig

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Jolanta Olivia Plihal

Tierärztin
aus Wien, Österreich

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. med. dent. Stefan Stübinger, Referent

Prof. Dr. Stephen J. Ferguson, Korreferent

2018

Department of Molecular Mechanisms of Disease
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. et phil. II Michael Hottiger

Musculoskeletal Research Unit (MSRU) und Center for Applied Biotechnology and
Molecular Medicine (CABMM)

Leitung: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS
Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
PD Dr. med. dent. Stefan Stübinger

Einfluss von peri-implantären Seidenligaturen auf das umliegende Hart- und Weichgewebe im Mini-pig

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Jolanta Olivia Plihal

Tierärztin
aus Wien, Österreich

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. med. dent. Stefan Stübinger, Referent

Prof. Dr. Stephen J. Ferguson, Korreferent

2018

Meine Mama, die mich immer unterstützt hat
Meine babcia, die ewig an mich geglaubt hat

Summary	7
Zusammenfassung	8
1 Literaturübersicht.....	9
1.1 Zahnimplantate	9
1.1.1 Aufbau eines Zahnimplantates.....	9
1.1.2 Form und Design	10
1.1.3 Oberfläche.....	12
1.2 Integration von Zahnimplantaten.....	13
1.2.1 Osseointegration	13
1.2.2 Weichteilmanschette	16
1.3 Komplikationen und Risiken	18
1.3.1 Mucositis.....	18
1.3.2 Periimplantitis	19
1.4 Tiermodell.....	22
1.5 Ziel der Studie.....	22
2 Material und Methoden.....	23
2.1 Tiere	23
2.2 Aufbau der Studie	23
2.3 Implantate	24
2.4 Operation	24
2.4.1 Operationsvorbereitung	24
2.4.2 Zahnextraktion (1. OP-Phase)	25
2.4.3 Setzen der Implantate (2. OP-Phase)	26
2.4.4 Postoperatives Management	27
2.5 Gewinnung und Aufbereitung der Proben	27
2.6 Radiographie	28
2.7 Histologie.....	29
2.8 Statistik	29
3 Resultate	30
3.1 Tiermodell.....	30
3.2 MMP-8 Auswertung	30

3.3	Makroskopische Auswertung	30
3.3.1	Kontroll-Gruppe	31
3.3.2	Periimplantitis-Gruppe	31
3.4	Radiologische Auswertung	31
3.4.1	Kontroll-Gruppe	31
3.4.2	Periimplantitis-Gruppe	31
3.4.3	Mikroradiographie	32
3.5	Histologische Auswertung der Dickschnitte	32
3.5.1	Qualitative Beurteilung der Dickschnitte	32
3.5.2	Beurteilung der mit Toluidin Blau gefärbten Dickschnitte	33
3.5.3	Beurteilung des BIC	33
<hr/>		
4	Diskussion	35
4.1	Material und Methoden	35
4.1.1	Tiermodell	35
4.1.2	Physiologie und Mikrobiologie der Maul-/Mundhöhle	38
4.2	Resultate	40
4.2.1	Makroskopische vs. radiologische Auswertung	40
4.2.2	Histologische Auswertung	43
4.2.3	MMP-8 Auswertung	45
4.3	Fazit	46
<hr/>		
5	Literaturverzeichnis	47
<hr/>		
6	Abkürzungsverzeichnis	60
<hr/>		
7	Anhang	61
7.1	Tabellen	61
7.2	Abbildungen und Grafiken	80
<hr/>		
Danksagung		
 Curriculum Vitae		

Summary

The aim of this study was to analyze the difference between healthy and ligature-induced changes in surrounding hard and soft tissue of dental implants in the minipig model. Therefore matrix metalloproteinase (MMP)-8 concentration in sulcular fluid was measured to prevent mucositis or peri-implantitis by early diagnosis. Titanium implants with 2 different coatings (sand blasted/acid-etched and sandblasted/water jet treated) were used. 8 implants were placed in the left (n = 4) and right (n = 4) mandible of 6 minipigs (total n = 48). Overall, the postoperative phase passed without any abnormalities. MMP-8 concentration in the peri-implantitis group revealed values within (0.313-20 ng/ml) and the control-group below the detection range (< 0.313 ng/ml). Qualitative and semiquantitative assessment after 6 weeks showed that the implants were well osseointegrated despite inflammation. Histologically there were no statistically significant differences ($p < 0.05$) related to bone to implant contact (BIC) between these two groups. Peri-implantitis group showed BIC-values of 66.05 ± 16.9 and control-group of 76.38 ± 18.34 .

This study shows that peri-implant silky ligatures related to the osseointegration of dental implants do have a bearing on hard and soft tissue. To validate the success of MMP-8 detection, larger number of animals should be tested with the ELISA.

Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es gesunde und Ligatur-induzierte Veränderungen im umliegenden Hart- und Weichgewebe von Zahnimplantaten im Mini-pig-Modell zu vergleichen. Dafür wurde für eine mögliche frühzeitige Diagnose einer Mucositis bzw. Periimplantitis die Matrix Metalloproteinase (MMP)-8 Konzentration der Sulkusflüssigkeit gemessen. Titanimplantate mit 2 unterschiedlichen Oberflächenbehandlungen (sandgestrahlt/säuregeätzt oder sandgestrahlt/Wasserstrahl) wurden verwendet. Pro Mini-pig wurden n = 8 Implantate im Unterkiefer (links/rechts jeweils n = 4) gesetzt. Der Heilungsverlauf zeigte keine Auffälligkeiten. Die MMP-8 Konzentrationen in der Periimplantitis-Gruppe waren innerhalb des Detektionsbereichs (0.313-20 ng/ml) und in der Kontroll-Gruppe unterhalb des Detektionsbereichs (< 0.313 ng/ml). Qualitative und semiquantitative histologische Ergebnisse zeigten, dass trotz Entzündung die Implantate gut osseointegriert waren. Histologisch zeigten die bone to implant contact (BIC)-Zonen keine statistisch signifikanten ($p < 0.05$) Unterschiede zwischen den 2 Gruppen. Die Periimplantitis-Gruppe zeigte mittlere BIC-Werte von 66.05 ± 16.9 und die Kontroll-Gruppe von 76.38 ± 18.34 .

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass peri-implantäre Seidenligaturen in Bezug auf die Osseointegration von Zahnimplantaten einen Einfluss auf das Hart- und Weichgewebe haben. Um den Erfolg der MMP-8 Messung zu untermauern, müsste man den ELISA in einer grösseren Anzahl an Versuchstieren testen.

1 Literaturübersicht

1.1 Zahnimplantate

Laut dem Wörterbuch für dentalmedizinische Begriffe versteht man unter Zahnimplantaten „künstliche Zahnwurzeln aus alloplastischen Materialien, die in den Kieferknochen eingebracht werden. Der enossale, im Knochen sitzende, Anteil der Implantatschraube stellt somit den Halt und die Stütze für einen fixen oder abnehmbaren Zahnersatz dar“¹. Ein Implantat übernimmt die Funktion eines Zahnes und unterstützt die Erhaltung des Kieferknochens indem es durch Übertragung von Druck- und Ziehkräften während des Kauens der Atrophie des Knochens vorbeugt².

Durch die Fortschritte und Weiterentwicklungen im Bereich der dentalen Implantologie lassen sich bei immer mehr Patienten anstatt einer konventionellen Totalprothese ein implantatgetragener Zahnersatz einsetzen³. Nach natürlichem, traumatischem oder krankheitsbedingtem Zahnausfall der bleibenden Zähne kommt es allerdings durch fehlende Knochenbelastung zu einem fortschreitenden Knochenschwund der Kieferknochen⁴. Durch eine frühzeitige Rekonstruktion der verlorengegangenen Zahnhartsubstanz lässt sich diese sog. Inaktivitätsatrophie jedoch einschränken⁵. In diesem Zusammenhang stellen dentale Implantate eine gute Möglichkeit dar, die Kaukräfte auf den Knochen zu übertragen. Dennoch kann es bei den gesetzten Implantaten vor allem in den ersten 6-12 Monaten nach Implantatinserion zu einem peri-implantären Knochenverlust kommen^{6,7}. Dieser kann im weiteren Verlauf durch peri-implantäre Entzündungen (Periimplantitis) sowie biomechanische Überbelastungen zu weiteren Knochenverlust führen^{8,9}. Aus diesem Grund stellt eine stabile und nachhaltige Verankerung eines Zahnimplantates im Kieferknochen eine wichtige Voraussetzung für den Langzeiterfolg einer implantatgetragenen Versorgung dar¹⁰. Die Früherkennung von möglichen peri-implantären Entzündungen soll dabei helfen diese Prozesse in einem Anfangsstadium klinisch zu erkennen und damit einem späteren Implantatverlust vorzubeugen^{11,12}.

1.1.1 Aufbau eines Zahnimplantates

Ein Zahnimplantat besteht aus 3 Teilen: Dem Implantatkörper, dem Abutment (Stützpfeiler) und der Krone (siehe Abb. 1). Der Körper hat die Funktion einer Zahnwurzel und ist im Kieferknochen verankert. Dabei wird der schraubenförmige Körper mittels Bohrer in den Kieferknochen eingedreht. Das Abutment ist das

Verbindungstück zwischen der künstlichen Zahnwurzel und der sichtbaren Zahnkrone. Dabei befindet es sich in der „sensiblen“ Zone des peri-implantären Weichgewebes. Der Pfeiler ist mittels einer Schraube mit dem Implantatkörper starr fixiert. Die Krone bildet den später sichtbaren Teil in der Mundhöhle, der auf dem Abutment befestigt ist^{4,13}.

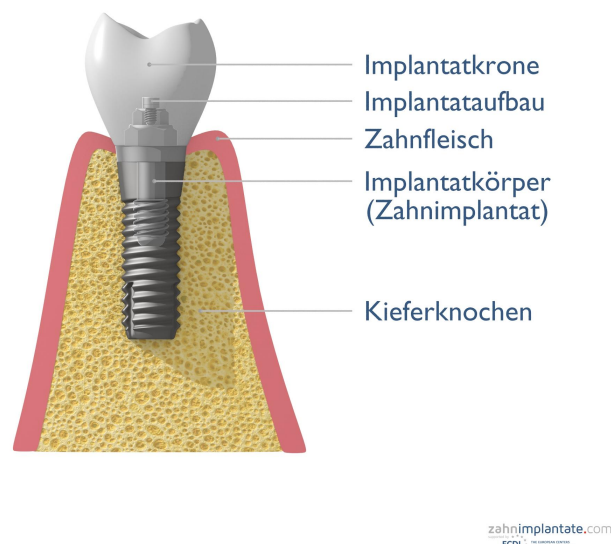


Abb. 1: Implantataufbau¹⁴

1.1.2 Form und Design

Durch unterschiedliche Materialien, Formen, Längen, Durchmesser und Behandlungen der Implantatoberfläche und Beschichtungen – aktuell gibt es mehr als 1300 verschiedene Implantattypen – konnten die klinischen Ergebnisse und Erfolgsquoten von Zahnimplantaten immer weiter verbessert werden¹⁵. In der Vergangenheit wurden vor allem glatte oder maschinell gedreht bearbeitete Implantate verwendet, die heute grossteils durch neu modifizierte, raue Oberflächen ersetzt wurden¹⁶⁻²⁰.

1.1.2.1 Makrostruktur

Heutzutage werden fast ausnahmslos enossale Implantate eingesetzt². Diese wurden in den 1970er Jahren von Brånemark und Linkow entwickelt und getestet²¹.

In Bezug auf die Makrostruktur wird zwischen schraubenförmigen und nicht-schraubenförmigen wie z.B. kegelförmigen, stufenförmigen oder zylinderförmigen Implantaten unterschieden²².

Die ersten Brånemark-Implantate wurden maschinell hergestellt. Ihre Oberfläche war dadurch gedreht, gefräst oder poliert. Maschinell hergestellte Implantate dieser Art haben eine glatte Oberfläche. Im Gegensatz zu einer eher rauen Oberfläche ist bei diesen Implantaten die Anlagerungsfläche zum Knochen reduziert. Dies kann im weiteren Verlauf zu einer verzögerten Osseointegration führen²³.

Die Gewindegänge bzw. die Schraubenform von Implantaten werden für die Maximierung des Kontaktes zwischen Implantat und Knochen genutzt²⁴. Durch einen engen Verbund mit dem umliegenden Gewebe soll die primäre Stabilität verbessert werden^{25,26}.

Die Gewindetiefe, die Gewindedicke, die Gewindesteigung, der Gewindeflächenwinkel und der Schrägungswinkel sind unterschiedliche geometrische Parameter, die die funktionelle Schraubenoberfläche bestimmen und die Verteilung der biomechanischen Belastung vom Implantat beeinflussen²⁷. Gewindedicke und der Flächenwinkel beeinflussen die Gewindeform, diese kann V-förmig (Spitzgewinde), rechteckig oder ein verkehrtes Sägewinde sein^{27,28}.

1.1.2.2 Materialien

Derzeit werden Implantate hauptsächlich aus Titan und aus Keramik eingesetzt. Beide sind biokompatible Materialien, die zu keiner Gewebereaktion führen und somit die Osseointegration fördern, indem sie das Anwachsen von neuem Knochen auf ihrer Oberfläche erlauben^{29,30}. Es bestehen keine negativen Auswirkungen auf anlagernde Zellen wie z.B. Osteoblasten oder Fibroblasten^{29,31,32}.

Einige Forscher haben aber Hypersensitivität und allergische Reaktionen auf Titan aufgezeigt^{33,34}. Durch Implantate verursachte lokale, unerwünschte Gewebereaktionen oder allergisch hervorgerufene Auswirkungen entstehen durch die Freisetzung von Metallionen. Das Ausmass dieser Reaktion ist abhängig von der Korrosionsrate des Materials und der Löslichkeit der zuerst gebildeten Korrosionsprodukte³⁵.

Titanimplantate werden heutzutage standardmässig eingesetzt. Zu unterscheiden sind Implantate aus Reintitan und aus Titanlegierungen^{22,36}.

Titan als Leichtmetall zeigt sich als korrosionsbeständig und weist eine mittlere Festigkeit auf. Es hat eine hohe Reaktionsfreudigkeit und bildet in einer oxidierenden Umgebung innerhalb von kürzester Zeit eine Oxidschicht. Diese Schicht schützt das Metall vor Korrosionen und kann bis zu 7 nm dick werden³⁷. Sie ist farblos und besteht hauptsächlich aus Titandioxid (Ti(IV)O_2)³⁸. Titan kann in Grad 1 bis Grad 35

charakterisiert werden. Die Grade 1 bis 4 beschreiben Reintitan in seinen unterschiedlichen Qualitäten im Gehalt von Wasserstoff (H), Sauerstoff (O), Stickstoff (N), Kohlenstoff (C) und Eisen (Fe). Bei Grad 4 besteht das Material zu maximal 0.40% aus O, zu 0.05% aus N, zu 0.10% aus C und zu 0.50% aus Fe, der Rest ist Titan. Reintitan verfügt über eine geringere Festigkeit, aber über eine höhere Zähigkeit³⁸.

Die Grade 5 bis 35 stellen unterschiedliche Titanlegierungen dar. Legierungen, welche regulär in der Medizin und Kieferorthopädie eingesetzt werden sind folgende: TiAl_6V_4 , sowie $\text{TiAl}_5\text{Fe}_{2.5}$, TiAlNb , $\text{TiCu}_{13}\text{Ni}_{4.5}$, TiNi_{45} oder TiTa_{30} . Der Vorteil von Legierungen gegenüber reinem Titan liegt in der höheren Korrosionsbeständigkeit³⁹.

In Hinblick auf die Belastbarkeit sollten lasttragende Titanimplantate in ihrer Verwendung als Dentalimplantate starken mechanischen Kräften standhalten können. Dazu muss zwischen Implantat und Knochen eine gute Verbindung sowie Übertragung von Kräften sichergestellt sein³⁸.

1.1.3 Oberfläche

Das Ziel der Bearbeitung von Oberflächen ist die Vergrößerung der Implantat-Knochen-Kontaktfläche mit dem Vorteil einer Stabilitätserhöhung⁴. Die Implantatoberfläche kann chemisch und/oder physikalisch behandelt werden. Chemische Bearbeitungen schliessen den Einsatz von Säuren und Basen, elektrochemische Änderungen sowie Beschichtungen ein. Zu den physikalischen Modifizierungen zählen schneidende, drehende, glättende und strahlende Abänderungen⁴⁰. Der Vorteil einer Kombination von Strahlung und Ätzen liegt darin, dass das Bestrahlen mit kleinen Partikeln zu einer optimalen Rauigkeit führt und die folgende ätzende Modifikation die scharfen Ecken ausglättet⁴¹.

1.1.3.1 Mikrostruktur

Bei der Mikrostruktur wird die Rauigkeit einer Oberfläche beschrieben. Diese wird mit dem R_a -Wert definiert. Die Werteskala reicht von sehr rauen ($25\text{ }\mu\text{m}$) bis zu sehr feinen Oberflächen ($0.1\text{ }\mu\text{m}$). In der Implantologie werden Oberflächen mit R_a -Werten $< 0.5\text{ }\mu\text{m}$ (glatt) bis zu R_a -Werten $\geq 2.0\text{ }\mu\text{m}$ (grob) verwendet. Zellen wiederum reagieren unterschiedlich auf verschiedene Skalen von Rauigkeiten⁴². Dabei fördert eine moderat grobe Oberfläche Knochenwachstum und -anlagerung am stärksten^{23,43}. Eine raue Oberfläche begünstigt im Gegensatz zu maschinell bearbeiteten Oberflächen die

Adhäsion von Blutplättchen und Monozyten⁴⁴⁻⁴⁶. Oberflächen, die säuregeätzt und/oder sandgestrahlt sind erzielen höhere Knochen-Implantat-Kontaktwerte als Hydroxylapatit-, Plasma-gespritzte und maschinell bearbeitete Implantatoberflächen⁴⁷.

1.1.3.2 Nanostruktur

Gemäss der NASA wurde Nanotechnologie als die Erschaffung von funktionellen Materialien, Geräten und Systemen auf einer Materialskala von 1 bis 100 nm und deren Nutzung von neuen Erscheinungen und Eigenschaften (physikalische, chemische, biologische) auf dieser Skala definiert⁴⁸. Änderungen im Nano-Bereich führen immer zu Veränderungen der chemischen Eigenschaften des Grundmaterials⁴⁹. Zu den Methoden zur Änderung der Oberfläche im Nanobereich zählen Ionenbestrahlung, Säureätzen, Peroxidation, alkalische Behandlungen (NaOH), Anodisierung und Ablagern von Nanopartikeln⁴⁹.

Nanoeigenschaften von Oberflächen beeinflussen die Adhäsion sowie die Motilität der Zellen⁵⁰. Die Dichte sowie das Ausmass der Nanoeigenschaften beeinflussen das Verhalten der Zellen⁵¹. Besonders die Zelladhäsion durch Integrine reagiert sensitiv in Bezug auf Nano-Eigenschaften⁵².

Darüber hinaus wurde belegt, dass Veränderungen der Oberfläche im Nanobereich einen Einfluss auf chemische Reaktionen an der Implantatoberfläche haben. Die Änderungen verstärken die Benetzbarkeit, die Proteinabsorption und die Mineralisation⁴⁹. Die Topographie wirkt immer zusammen mit der Oberflächenchemie und beeinflusst so das Verhalten der Zellen⁵³.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine Vergrösserung der Oberflächentopographie die Bildung von neuen Zellen im extrazellulären Raum positiv verstärkt und eine schnellere und verstärkte Reaktion der Osseointegration herbeiführt⁵⁴⁻⁵⁸. Mittels solcher Modifizierungen der Implantatoberflächen können die Osseointegration⁵⁹ sowie Zell- und Gewebsreaktionen positiv beeinflusst werden.

1.2 Integration von Zahnimplantaten

1.2.1 Osseointegration

Das knöcherne Einwachsen von Zahnimplantaten wurde erstmals von Brånemark in den 1970er Jahren als Osseointegration definiert⁶⁰. In der Folge wurde diese knöcherne Integration primär als eine direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen einem vitalen Knochen und einer tragfähigen Implantatoberfläche beschrieben⁶¹. Aus

histologischer Sicht wird sie als direkte Verankerung eines Implantats durch eine Knochenformation direkt auf der Oberfläche ohne einer dazwischenliegenden Schicht aus fibrösem Gewebe bezeichnet^{62,63}. Ein Implantat wird dann als erfolgreich osseointegriert bezeichnet, wenn eine starre, feste Verbindung zwischen Implantat und einer möglichst dicken Schicht an Lamellenknochen besteht⁶⁴.

1.2.1.1 Phasen der Osseointegration

Eine erfolgreiche Osseointegration in Form von Kontaktosteogenese ist für einen Langzeiterfolg von Implantaten verantwortlich⁶⁵. Die Osseointegration durchläuft dieselben Prozesse wie bei einer physiologischen Frakturheilung.

Die knöcherne Eingliederung eines Implantats unterliegt einer biologischen festgelegten Abfolge an Prozessen. Sie lässt sich in 3 Phasen einteilen, beginnend mit der Bildung von Geflechtknochen, darauf folgend mit einer Anpassung des beteiligten Knochens an die individuelle Belastung und endend im Knochenumbau des peri-implantären Knochens. Dieser Prozess wird primär von der Biomechanik beeinflusst⁶⁶.

Die Osseointegration beginnt mit dem Setzen des Implantats. Direkt nach dem Einschrauben eines solchen in den Knochen kommt es durch Zerstörung der Knochenstruktur zu einer Einblutung. Blut tritt aus den Gefäßen aus und gerinnt vorerst im Implantat-Knochen-Zwischenspalt. Die im Blut vorhandenen Zellen führen einerseits zu einer entzündlichen Reaktion, andererseits wandeln sich undifferenzierte Zellen (Mesenchymzellen) durch bestimmte stimulierende Faktoren an der Implantatoberfläche in knochenbildende Zellen (Osteoblasten) um^{58,65}. Knochenwachstum an Implantatoberflächen ist abhängig von undifferenzierten Zellen. Diese können entweder Vorläuferzellen von Präosteoblasten oder Osteoblasten sein, die durch Trauma aktiviert werden^{67,68}. Neuer Knochen wird von der Implantatoberfläche aus gebildet und wächst in Richtung des peri-implantären Knochens (Kontaktosteogenese). Die im peri-implantären Knochen befindlichen osteogenen Zellen bilden neues Knochenmaterial vom Knochenlager hin zum Implantat (Distanzosteogenese). Die von beiden Richtungen durch Osteoblasten ausgehende Neubildung von osteoidem, mineralisiertem Gewebe wird im Verlauf der Heilung mineralisiert und neuer Knochen erschliesst den Spalt im Implantat-Knochen-Zwischenraum. Die Implantatoberfläche, die frei von kalzifiziertem Gewebe ist, wird mit Blutgefäßen und Mesenchymzellen ausgefüllt⁶⁹⁻⁷¹. Eine gute Blutversorgung ist für das Knochenwachstum generell wichtig⁶².

4 bis 6 Wochen nach dem Setzen der Implantate entsteht Geflechtknochen, ab dem 2. Monat bildet sich auf der Basis von Geflechtknochen Lamellenknochen³⁶.

Der Grad der Osseointegration bei Titanimplantaten wird grösstenteils von der Oberflächenmorphologie und -chemie bestimmt. Die Rauigkeit unterstützt die Integration des Implantats im Knochen sowie dessen biomechanische Stabilität, wodurch die peri-implantäre Osteogenese effizienter angeregt wird⁷²⁻⁷⁴. Eine raue Oberfläche begünstigt im Gegensatz zu maschinell bearbeiteten Oberflächen die Adhäsion von Blutplättchen und Monozyten⁴⁴⁻⁴⁶.

1.2.1.2 Primär- und Sekundärstabilität

Bei der Osseointegration wird zwischen Primär- und Sekundärstabilität unterschieden⁷⁵. Das Ziel der Primärstabilität ist die knöcherne Integration des Implantats. Die erste Stabilität wird durch das Schraubendesign und die Art des chirurgischen Vorgehens erzielt⁷⁶. Sie ist abhängig von einer starren Verankerung in der Knochenhöhle zusammen mit einer Abwesenheit von Mikrobewegungen^{60,77-79}. Starke Bewegungseinflüsse am Implantat steigern das Risiko der Bildung einer fibrösen Schicht um das Implantat^{80,81}, die sich negativ auf die Osseointegration auswirkt.

Mit der Zeit wird die Primärstabilität schwächer während die sekundäre stetig ansteigt. Diese ist abhängig von der Knochenheilung in der peri-implantären Umgebung⁷⁶. Die Sekundärstabilität beschreibt die Stabilität des Implantats durch die Osseointegration. Das Ziel ist eine gute mechanische Verzahnung der Implantatoberfläche mit dem umgebenden Knochen. Es besteht auch eine biologische Verbindung zwischen Knochen und Implantat. Der bei der Einheilung umgebaute Knochen formt sich so um, dass er mit der Implantatoberfläche in Kontakt treten kann, um sich zu verbinden^{82,83}.

Zu den Faktoren, die eine erfolgreiche Sekundärstabilität gefährden, zählen Knochendichte⁸⁴, die Geometrie des Implantats sowie dessen Oberfläche^{85,86}, Überbelastung, Drehkräfte⁸⁷, Trauma und Entzündungen⁸⁸.

Die Implantatstabilität kann mittels unterschiedlichen Methoden gemessen werden. Einige davon sind z.B. histologische Untersuchungen, Röntgendiagnostik und Messung des Drehmoments⁸⁹.

1.2.2 Weichteilmanschette

Die Weichteilmanschette (Saumepithel) beschreibt das Weichgewebe, in welches das Implantat gebettet und rundum davon umgeben ist. Es liegt an der Durchtrittsstelle des Implantats⁹⁰.

1.2.2.1 Phasen der Wundheilung im Bereich der Weichteilmanschette

Nach dem Setzen der Implantate (siehe Abb. 2) beginnt die Wundheilung auch im Bereich der Weichteilmanschette. Dabei kommt die Epithel-Bindegewebsschicht der Gingiva erstmals mit Titanoxid in Kontakt. In den ersten 4 Tagen bildet die Schleimhaut um das Implantat herum ein Fibrinnetz und folglich wandern Leukozyten ein. Ab dem 7. Tag folgt der Abbau des Fibrinnetzes und Fibroblasten produzieren Kollagen in der apikalen Zone. In der 2. Woche bildet sich marginales Epithel mit einer Ausbildung eines Saumepithels. Der Verbund zwischen Titanoberfläche und umliegendem Gewebe wird durch die Produktion von gefäss- und zellreichem Bindegewebe immer fester. Ab der 4. Woche nach Beginn der Wundheilung ist das Saumepithel vollständig ausgebildet und das Bindegewebe reich an Kollagen und Fibroblasten. Mit 6-8 Wochen ist die Wundheilung mit der fertigen Ausdifferenzierung abgeschlossen. Der nun ausgefüllte Raum zwischen Gingiva und Implantat kann als eine hoch differenzierte Narbe beschrieben werden⁹¹.

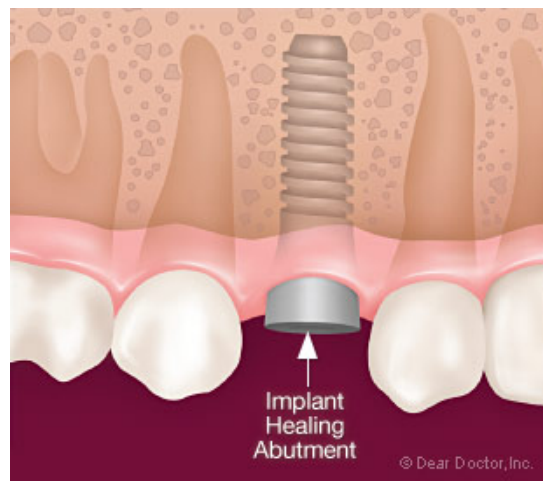


Abb. 2: Optimale Lage eines gesetzten Implantats⁹²

1.2.2.2 Unterschiede in der Anatomie/Physiologie der Weichteilmanschette Zahn versus Implantat

Die Grundstruktur der Weichteilmanschette eines Implantats ist dem Parodontium (Zahnhalteapparat) des natürlichen Zahnes zwar ähnlich, aber strukturellbiologisch unterlegen^{93,94}. Die aus Epithel und Bindegewebe bestehende Manschette hat eine Dicke von 3 bis 4 mm. Sie bildet eine mechanische Barriere, um das Eindringen von Bakterien und Toxinen zu verhindern. Im Unterschied zum physiologischen Saumepithel eines Zahnes ist die Weichteilmanschette eines Implantats dünner, mit weniger Bindegewebsfasern durchzogen und bildet sich weniger weit koronal aus. Die Blutversorgung um Implantate setzt sich aus 2 mikrozirkulatorischen Kreisläufen zusammen. Der Zahn besitzt zusätzlich noch einen 3. Ast, der die Desmosomen (Verschlusskontakte) versorgt. Diese sind Verbindungsstrukturen, die zwischen Zahnfleisch und Zahnwurzel liegen und bei Implantaten nicht gebildet werden. Diese verminderte Durchblutung von Knochen und Schleimhaut führt bei einer Entzündung zu einer verlangsamten Abwehrreaktion⁹⁵. Die Kollagenfasern verlaufen um das Implantat zirkulär und parallel, während sie bei einem gesunden Zahn in bis zu 10 verschiedenen Richtungen verlaufen und im Wurzelzement verankert sind (siehe Abb. 3). Der natürliche Zahn ist elastisch mit seinem Zahnhalteapparat im Knochen verbunden, wohingegen das Implantat mittels Ankylose, einer rigiden Verankerung, mit dem Knochen in Verbindung steht. Diese morphologischen Unterschiede führen bei Zahnimplantaten zu einer erhöhten Entzündungsneigung⁹⁶⁻⁹⁸.

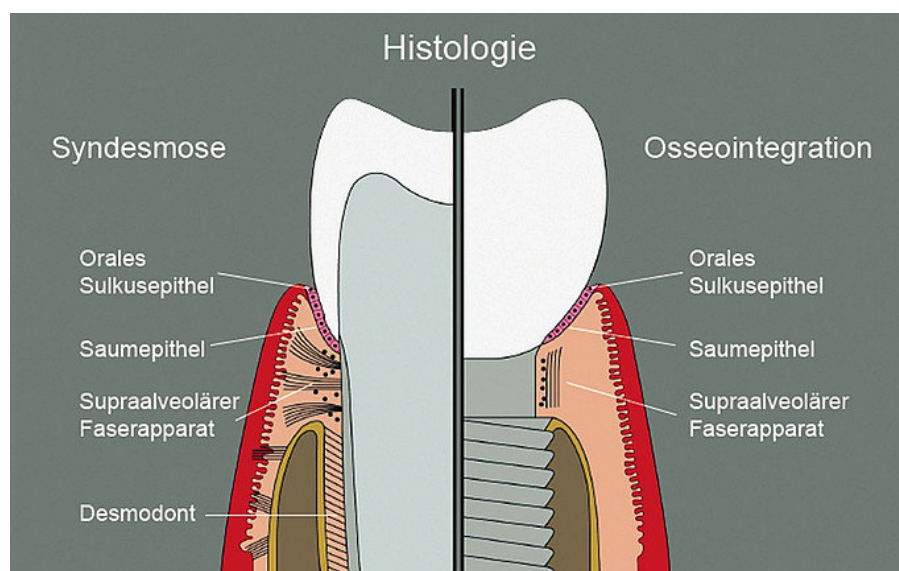


Abb. 3: Histologischer Vergleich Zahnhalteapparat versus integriertes Implantat⁹⁹

1.3 Komplikationen und Risiken

1.3.1 Mucositis

1.3.1.1 Ätiologie

Peri-implantäre Mucositis wird als akute Entzündung der peri-implantären Schleimhaut definiert¹⁰⁰⁻¹⁰². Bakterien spielen bei der Infektion eine Rolle, doch es ist noch nicht erforscht worden, ob sie die Entzündung initiieren oder sekundär durch diese eindringen und die Entzündung so unterhalten. Plaque entsteht durch die Ansammlung von Bakterien der Mundhöhle auf der Implantatoberfläche¹⁰⁰. Dieser Bakterienfilm am Implantat verhindert die Verbindung zwischen Implantatoberfläche und Knochen. Der Übergang zu Periimplantitis ist fließend, wobei der Unterschied darin liegt, dass Mucositis nur auf die Schleimhaut begrenzt ist und Periimplantitis zu irreversiblen Knochenschwund führt^{103,104}.

1.3.1.2 Befund

Es gibt verschiedene Grade, in die man eine Mucositis einteilen kann. Frühzeitige Befunde sind geringe Rötungen, die fleckenförmig mit oder ohne Apften auftreten können. Als mittelgradige Mucositis zählen konfluierende, fibrinöse Entzündungen und als letztes Stadium treten Ulzerationen, Nekrosen und Spontanblutungen auf. Das Zahnfleisch ist durch die Entzündung geschwollen, eine erhöhte Blutungsneigung besteht beim Sondieren und ebenso sind Schmerzen anwesend¹⁰⁵⁻¹⁰⁹.

1.3.1.3 Diagnose

Die Diagnose von einer Mucositis wird durch die oben erwähnten Befunde gestellt. Makroskopisch sind Rötungen sowie eine entzündete Schleimhaut um das Implantat zu sehen. Röntgenologisch ist kein Knochenschwund festzustellen^{100,110}.

1.3.1.4 Therapiemöglichkeiten

Eine Mucositis ist vollständig reversibel und kann z.B. mittels Debridement therapiert werden¹⁰⁵. Dabei wird die Implantatoberfläche mechanisch von Plaque gereinigt. Eine weitere Möglichkeit ist die Behandlung der Symptome mittels Antibiotika und Entzündungshemmern. Als lokaler Therapieansatz ist Chlorhexidin das Mittel der Wahl. Prophylaktisch wird die Reduktion der oralen bakteriellen Flora empfohlen. Zudem gibt es eine weitere Therapiemöglichkeit mittels Laser, mit dem Ziel einer Dekontamination

von Bakterien. Nachteil dieses Ansatzes ist jedoch, dass diese Behandlungsform alleine nicht ausreichend ist^{111,112}.

1.3.2 Periimplantitis

1.3.2.1 Ätiologie

Periimplantitis stellt einen durch orale Bakterien initiierten, entzündlichen Prozess dar. Dieser führt zu irreversiblen Knochenschwund des tragenden Knochens um das Implantat sowie zu Blutungen beim Sondieren. Im Gegensatz zur Mucositis sind die Folgeänderungen nicht reversibel¹¹³⁻¹¹⁷. Die Prävalenz für Periimplantitis liegt bei 16,4%¹¹⁸.

Als ätiologischer Faktor für die Entstehung von einer Periimplantitis gilt die Ansammlung von Plaque und ihrer Nebenprodukte. In diesem Zuge kommt es im Weiteren zu anschliessenden Entzündungsreaktionen¹¹⁹⁻¹²¹. Schon 30 Minuten nach dem Setzen der Implantate siedeln sich verschiedene Bakterien der oralen Mikroflora an die Grenzfläche von Implantat/Abutment und Knochen an^{114,122-124}. Durch bakterielle Toxine hervorgerufen, setzen Monozyten und Makrophagen Zytokine frei, welche proinflammatorisch wirken und die wiederum Fibroblasten zur Produktion von Prostaglandinen und Proteinasen anregen¹²⁵. Diese Reaktionskette führt zum alveolären Knochenschwund indem der Knochen durch ein fehlendes Parodontalligament (Wurzelhaut) und durch eine herabgesetzte Zahl von Fibroblasten und Blutgefässen beeinträchtigt wird¹²⁵⁻¹²⁸.

Um durch Periimplantitis herbeigeführten Knochenschwund im Tiermodell zu provozieren, werden üblicherweise Seidenligaturen verwendet. Diese werden um das Implantat gelegt, mit dem Ziel die lokale bakterielle Anhäufung zu fördern und infolgedessen, die durch Bakterien vermittelte Entzündung und Knochenabbau zu verstärken^{129,130}.

In einer Studie im Tiermodell Maus wurde gezeigt, dass nach dem Legen der Ligaturen 28 Tage ausreichen, um eine Periimplantitis hervorzurufen¹³¹. In einer anderen Studie mit Mini-pigs wurde bewiesen, dass Periimplantitis mit Ligaturen induziert werden kann¹³². In diesem Versuch wurde der Verlauf des mikrobiologischen Milieus beginnend mit einem überwiegenden Anteil an grampositiven (*Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp.) und einer Unterzahl von gramnegativen Bakterien (*Bacteroides* oralis [*B. oralis*], *Escherichia coli* und *Moraxella* sp.) beobachtet. Nach 45 Tagen waren

bei der Kontrollgruppe die grampositiven Bakterien sowie *B. oralis* weiterhin vorherrschend. In der experimentellen Gruppe mit Ligaturen zeigte sich eine Verschiebung zugunsten der Gramnegativen während die Grampositiven abwesend waren.

1.3.2.2 Befund

Eine Periimplantitis zeigt sich anhand eines entzündeten peri-implantären Gewebes, gesteigerter Blutungsneigung der Schleimhaut beim Sondieren und radiologisch sichtbarer, progressiver Knochendefekte¹²¹. Auch wenn die Osseointegration des Implantats in der apikalen Zone erhalten bleibt, kann eine Periimplantitis ohne primär sichtbare Anzeichen die Lockerung eines Implantats bewirken¹³³.

1.3.2.3 Diagnose

Die Diagnose einer Periimplantitis wird üblicherweise mittels Messung der Sondierungstiefe der Taschen in der Zahnfleischspalte (> 4 mm), dem Plaqueindex, der Blutung beim Sondieren und der radiologischen Beurteilung des Knochenabbaus gestellt. Schmerzen zählen nicht als Erkennungsmerkmal einer Periimplantitis^{100,121,134-137}. Mittels Sondierungstiefe kann der Fortschritt der Periimplantitis in 3 Stufen eingeteilt werden. Bei einer Tiefe ≥ 4 mm wird die Krankheit als frühes Stadium bezeichnet, wobei der Knochenschwund $< 25\%$ von der Implantatlänge vorangeschritten ist. Als mittelmässig vorangeschrittene Periimplantitis wird jene mit ≥ 6 mm Tiefe beschrieben, bei der der angenommene Knochenschwund zwischen 25 und 50% liegt. Sondierungstiefen von ≥ 8 mm Tiefe korrelieren mit über 50% Knochenschwund der Länge des Implantats¹³⁸.

Darüber hinaus kann eine Periimplantitis mittels einer immunologischen Auswertung der Sulkusflüssigkeit nachgewiesen werden¹³⁹⁻¹⁴⁵. Diese Flüssigkeit tritt nur bei Entzündungen im Bereich des Zahnfleischsaums auf und ist ein entzündliches, zellhaltiges Exsudat, welches in der Zahnfleischfurche entnommen werden kann¹⁴⁶. Zu den Markern einer peri-implantären/parodontalen Erkrankung zählen Prostaglandine, die einen entzündlichen Prozess initiieren, alkalische Phosphatasen, die zu den Biomarkern von osteolytischen Prozessen gehören, Cathepsin B, welches eine Rolle bei der Proteolyse von parodontalem Gewebe spielt und Kollagenasen wie Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8), MMP-9 und MMP-13, die aufgrund ihres destruktiven Charakters in Hinsicht auf organische Komponenten zu den zentralen Faktoren von Zahnfleischerkrankungen zählen¹⁴².

MMPs sind Kollagenasen, die auch in physiologischen Prozessen präsent sind, wobei eine Erhöhung an aktivierten MMPs bei Entzündungskaskaden und tumorösen Erkrankungen vorherrscht^{147,148}. Die MMP-Konzentrationen können im Zahnfleisch selbst, sowie in der Sulkusflüssigkeit der Zahnfleischtasche nachgewiesen werden, wobei eine Erhöhung mit dem Schweregrad einer Parodontalerkrankung korreliert¹⁴⁹. Es wurde gezeigt, dass MMP-8, neben MMP-1 und MMP-12, beim Menschen die einzig auffindbaren Kollagenasen sind, die im Fall einer Periimplantitis nachgewiesen werden können¹⁴⁰.

MMPs kann man derzeit mittels Western Blot^{145,150-152}, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)¹⁵²⁻¹⁵⁶, Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR)^{157,158} und Durchflusszytometrie (fluorescence-activated cell sorting, FACS)^{145,152,155} nachweisen.

1.3.2.4 Therapiemöglichkeiten

Das Ziel einer Periimplantitistherapie ist die Wiederherstellung des Zustandes nach erfolgreicher Osseointegration. Somit wird versucht den voranschreitenden Knochenabbau zu stoppen bzw. den Knochen zu regenerieren. Wichtig sind die auslösenden Faktoren/Noxen zu beseitigen. Je nach Voranschreiten der Erkrankung wird mit der jeweiligen Therapie begonnen. Zu unterscheiden ist die konservative nicht-chirurgische, die chirurgisch-resektive und die chirurgisch-regenerative Therapieform. Bei nicht erhaltungswürdigen Implantaten ist die Therapie die Explantation^{159,160}. Zur erstgenannten Variante zählt die Einnahme von Antibiotika, Entzündungshemmern und die Verwendung von lokalen Spüllösungen. Bei der chirurgisch-resektiven Therapieform wird die Plaque, die sich um das Implantat angesammelt hat, manuell entfernt. Es wird beschrieben, dass sich die Entfernung der pathogenen Plaques der Läsionen an rauen Implantaten schwieriger und erschwerter als an glatten Implantaten darstellt¹⁶¹. Bei der regenerativen chirurgischen Therapie wird mittels Augmentation der Knochen wieder aufgebaut^{112,162}.

Ohne Therapie schreitet die Entzündung weiter voran und kann von Implantatinstabilität bis hin zu Implantatverlust führen^{91,163}. Derzeit gibt es keine Studie, die eine zuverlässige, einheitliche und sichere Therapie von Periimplantitis anerkennt¹⁶⁴.

1.4 Tiermodell

Im Forschungsgebiet der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde werden unterschiedliche Tiermodelle verwendet – wie Hunde, Mini-pigs, Schafe und Nagetiere¹⁶⁵. Mini-pigs, wie sie in dieser Studie eingesetzt wurden, eignen sich durch ihre Ähnlichkeit zum menschlichen Knochen in Bezug auf Anatomie, Morphologie, Wundheilungsvorgang, Knochenumbau, Mineraldichte und -konzentration¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Die Knochenregenerationsrate des Unterkiefers im adulten Mini-pig (1.2-1.5 $\mu\text{m}/\text{Tag}$) ist ähnlich jener des Menschen (1.0-1.5 $\mu\text{m}/\text{Tag}$)¹⁶⁸. Von ethischen, anatomischen und physiologischen Standpunkten aus gesehen zeigt sich das Versuchstier Mini-pig als sehr geeignetes Tiermodell.

Zahnimplantate werden nicht nur im Ober- und Unterkiefer getestet, sondern auch im Knochen vom Schienbein, Wadenbein, Schulterblatt, Beckenkamm und Stirnbein von Schweinen^{32,169,170}. Im Gegensatz zum Primaten und zum Hund stellt das Schwein kein Gesellschaftstier dar, was zu seiner höheren Akzeptanz als Tiermodell in der Forschung beiträgt¹⁷¹. Mini-pigs werden für Langzeitstudien eingesetzt, da die Gewichtszunahme von Zuchtschweinen in erhöhten Kosten, grösserem Platzangebot und erschwertem Handling resultieren würde¹⁷².

1.5 Ziel der Studie

In der vorliegenden Studie wurde das Verhalten von 2 verschiedenen Oberflächenmodifikationen unter peri-implantär gesunden sowie entzündlichen Bedingungen analysiert. Die Veränderungen des peri-implantären Hart- und Weichgewebes wurden histologisch und röntgenologisch anhand des Knochen-Implantat-Kontakts (bone to implant contact, BIC) bewertet. Zusätzlich wurde Sulkusflüssigkeit mittels eines Papierstreifens zum Nachweis von MMP-8 gesammelt und untersucht. Dabei war es das Ziel, einen möglichen Parameter zu finden, anhand dessen die Entstehung einer Periimplantitis frühzeitig erkannt werden könnte.

Eine Früherkennung von Periimplantitis wäre hilfreich, um rechtzeitig eingreifen zu können, bevor Implantate aufgrund von peri-implantärem Gewebeabbau und Alveolarknochenverlust gelockert werden und verloren gehen können. Mittels einer routinemässigen MMP-8 Messung könnte früher als mit konventionellen Methoden wie Röntgen und Sondieren festgestellt werden, ob das Risiko einer Periimplantitis erhöht ist oder nicht. Zudem wäre dieser Ansatz weniger invasiv für den Patienten.

2 Material und Methoden

2.1 Tiere

Die Studie wurde mit der Bewilligungsnummer 73/2013 vom kantonalen Veterinäramt Zürich (nach Art. 18 des Eidg. Tierschutzgesetz, TSchG; Art. 139-141 Eidg. Tierschutzverordnung, TSchV) genehmigt.

Für den experimentellen Versuch wurden 6 männliche Mini-pigs der Rasse Göttinger Mini-pig (Ellegaard Göttingen Minipigs A/S, Dalmose, Dänemark) verwendet. Die Mini-pigs hatten zum Zeitpunkt der ersten Operation (OP) ein durchschnittliches Gewicht von 37.6 ± 2.2 (35.2-40.3) kg und waren durchschnittlich 1.4 ± 0.0 (1.4-1.5) Jahre alt.

Nach der Ankunft wurden die Tiere gemäss der institutionellen Standardarbeitsanweisung (SOP) einzeln mit jeweils Sicht- und Körperkontakt in mit Stroh eingestreuten Einzelboxen gehalten.

Eine Akklimatisationsphase von mindestens 30 Tagen wurde eingehalten, um die Tiere an das neue Umfeld und die neue Haltung einzugewöhnen. Mindestens zweimal täglich wurden sie von den zuständigen Tierärzten beobachtet. Zusätzlich wurden die Tiere vor jedem operativen Eingriff klinisch untersucht und nur klinisch gesunde Tiere wurden in die Studie aufgenommen.

2.2 Aufbau der Studie

Die 6 Tiere wurden randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt, wobei 4 von ihnen in die experimentelle Gruppe (Periimplantitis-Gruppe) und 2 Tiere in die Kontroll-Gruppe eingeteilt wurden (siehe Tab. 5).

Im ersten Schritt wurden allen Mini-pigs die Prämolaren (P) im Unterkiefer extrahiert (P1-P4), um für die spätere Implantatinserterion genügend Platz zu schaffen. Die Heilungszeit der Extraktionsalveolen betrug 8 Wochen. Danach wurden je 4 Implantate pro Unterkieferseite in jedem Mini-pig gesetzt. Zusätzlich wurden bei den Implantaten der experimentellen Gruppe jeweils Seidenligaturen um die Implantate positioniert, um eine nachfolgende Periimplantitis zu induzieren. Bei der Kontroll-Gruppe wurden keine Ligaturen verwendet.

Nach 2 Wochen wurden die Tiere sediert und es wurden Sulkusproben von jeder Unterkieferseite bzw. Implantatposition gewonnen, um daraus die Konzentration von MMP-8 zu bestimmen. Dieser Vorgang wurde nach 4 und 6 Wochen wiederholt.

Nach der letzten Messung wurden die Tiere euthanasiert, die Implantatproben entnommen und im Labor weiterverarbeitet.

2.3 Implantate

Die Testimplantate wurden von der Firma Thommen Medical AG (Grenchen, Schweiz) zur Verfügung gestellt. Es wurden parallelwandige Standardimplantate aus Reintitan, Grad 4, in den Versuch aufgenommen. Das zylindrische Gewinde war selbstschneidend. Hierbei handelte es sich um 8.00 mm lange Implantate mit 4.00 mm enossalem Durchmesser und einer Schulterhöhe von 2.5 mm (SPI® Element LC Inicell®, inkl. Einheilkappe, Titan, Thommen Medical AG, Grenchen, Schweiz).

Es wurden 2 Arten von Implantaten verwendet. Einerseits wurde ein sandgestrahltes Titanimplantat verwendet, dessen Oberfläche des enossalen Anteils sandgestrahlt und thermisch säuregeätzt worden war. Andererseits wurde ein sandgestrahltes Implantat, das zusätzlich an der distalen Fläche des Gewindes mit 2 verschiedenen Wasserstrahlmodi (Thommen Medical AG, Grenchen, Schweiz) bearbeitet wurde, getestet.

Nach einem semi-blind eingeteilten Plan wurden die verschiedenen Implantate an die ausgewählten Positionen gesetzt (siehe Tab. 6). Bei der experimentellen Gruppe wurden zusätzlich Seidenligaturen auf Schleimhautniveau aller Implantate gelegt um eine peri-implantäre Entzündung zu induzieren.

2.4 Operation

2.4.1 Operationsvorbereitung

Vor jeder Operation (OP) wurden die Tiere 12-16 Stunden gefastet, die Einstreu wurde herausgenommen und Wasser stand ihnen ad libitum zur Verfügung. Die Mini-pigs wurden am OP-Tag in ihrer Box zuerst klinisch untersucht und mittels Midazolam (0.2 mg/kg im, Dormicum®, Roche Pharma AG, Reinach, Schweiz) und Ketamin (20 mg/kg im, Ketanarkon, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) prämediziert. Ein intravenöser (iv) Katheter wurde in eine Ohrvene gesetzt und das Tier wurde mittels Propofol (1-4 mg/kg iv, bis zum erwünschten Effekt; Propofol® 1% Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) in Narkose gelegt. Danach wurde der Larynx mittels eines Laryngoskopes mit Lidocain (Xylocain-Spray 10%, AstraZeneca AG, Zug, Schweiz) lokal betäubt, woraufhin mit einem Endotrachealtubus geeigneter Grösse in sternaler Lage intubiert wurde. Über den Venenkatheter waren die Tiere während der

gesamten OP-Dauer an einer Propofol-Dauertropfinfusion (Propofol-DTI) (0.1-0.8 mg/kg/min iv), sowie an einer Ringer-Laktat-Infusion (18 ml/kg/h iv, Ringer Lactat, Braun Medical AG, Sempach, Schweiz) angeschlossen.

Die Erhaltung der Anästhesie wurde mittels Isofluran (1-1.5 Vol%, Isofluran in Sauerstoff; Attane Isoflurane, MINRAD INC., Buffalo, NY, USA) als Inhalationsnarkose und oben erwähnter Propofol-DTI gewährleistet. Die Tiere wurden an ein Anästhesiegerät angeschlossen, wobei die Parameter eines Kapnographen, eines EKGs, der Herzfrequenz, des Pulses, des arteriellen Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung gemessen wurden.

Der Nervus mandibularis wurde lokal auf beiden Mandibelhälften mit Ropivacain 0.5% (NAROPIN Inj Lös 0.5%, AstraZeneca AG, Zug, Schweiz) anästhesiert. Ein peripherer Nervenstimulator (Innervator®, Fisher & Paykel Healthcare, Melbourne, Australien) wurde verwendet, um die Lokalanästhesie zu kontrollieren. Des Weiteren wurde in die umliegende Schleimhaut kurz vor jedem Schnitt zirkulär um das Operationsgebiet eine sterile Adrenalinlösung (Adrenalin, 1:200'000 verdünnt; ADRENALIN Amino Inj Lös, Amino AG, Neuhof, Schweiz) injiziert, um die Blutungstendenz zu reduzieren.

Perioperativ wurden die Tiere antibiotisch, analgetisch und antiphlogistisch mit Penicillin (10'000 IU/kg i.v., Penicillin Natrium Streuli®, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz), Methadon (0.2 mg/kg iv, Methadon Streuli®, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und Carprofen (2 mg/kg iv, Rimadyl®, Pfizer AG, Zürich, Schweiz) versorgt.

2.4.2 Zahnextraktion (1. OP-Phase)

Die Tiere wurden in Seitenlage fixiert und das Maul wurde mithilfe eines Maulspreizers offen gehalten. Um den Kopf in Position zu halten, wurde ein formbares Vakuumkissen verwendet.

Im Hinblick auf die spätere Implantatinserterion wurden den Versuchstieren im Seitenzahnbereich zunächst die Prämolaren in der linken und rechten Mandibula gezogen. Dafür wurde nach einer zirkulären Sulkus-Inzision mit mesialer Entlastung ein apikal gestielter Mucoperiostlappen gebildet. Anschliessend wurde die bukkale Knochenlammelle auf dem Niveau der Schmelz-Zement-Grenze mithilfe eines Rosenbohrers (iChiropro, Bien-Air Dental SA, Biel, Schweiz) geschwächt bzw. komplett entfernt. Die Zahnkronen wurden je nach Bedarf vertikal separiert. Standard Dentalinstrumente (Zange, Wurzelheber) wurden zur Lockerung des Zahnes eingesetzt. Wurzelreste wurden entweder mit dem Wurzelheber entfernt oder unter adäquater

Spülung mit dem Rosenbohrer herausgelöst. Anschliessend wurden die Alveolen mittels physiologischer Kochsalzlösung mechanisch gereinigt. Sämtliche scharfe Knochenkanten wurden geglättet und der Alveolarkamm eingeebnet, um ein einheitliches Knochenniveau zu gewährleisten. Abschliessend erfolgte eine spannungsfreie Readaption des Mukoperiostlappens und ein schleimhautdichter Nahtverschluss mit resorbierbaren Einzelknopfnähten (Vicryl® 2/0,3/0, Ethicon, New Jersey, NY, USA).

Das Tier wurde danach auf die andere Körperseite gelagert und die gleiche Prozedur wurde auf der anderen Unterkieferseite durchgeführt.

2.4.3 Setzen der Implantate (2. OP-Phase)

Nach einer 8-wöchigen Heilungszeit erfolgte die Wiedereröffnung der zahnlosen Kieferabschnitte um die Implantate zu setzen (siehe Tab. 6). Dafür wurden die narkotisierten Tiere in gleicher Seitenlage wie bei der Zahnextraktion gelagert. Nach lokaler Injektion einer Adrenalinlösung wurde eine ca. 7 cm lange und leicht linguale Kamminzision angelegt. Diese wurde durch eine Sulkusinzision zirkulär um die angrenzenden Nachbarzähne erweitert. Anschliessend wurde ein apikal gestielter Mukoperiostlappen präpariert, ohne dabei eine zusätzliche mesiale oder distale Entlastung vorzunehmen. Nach Entfernung und Glättung von bestehenden scharfen Knochenkanten wurden auf jeder Kieferseite je 4 Implantatstollen entsprechend der empfohlenen Standardaufbereitungstechnik des Implantatherstellers (Thommen Medical AG, Grenchen, Schweiz) angelegt. Dafür wurden rotierende Pilotbohrer und Stufenbohrer (VECTOdrill, Thommen Medical AG, Grenchen, Schweiz) mit steigendem Durchmesser verwendet. Nach der Knochenpräparation wurden die Implantate (Länge: 8 mm; Durchmesser: 4 mm; SPI® Element LC Inicell®, inkl. Einheilkappe, Titan, Thommen Medical AG, Grenchen, Schweiz) maschinell (iChiropro, Bien-Air Dental SA, Biel, Schweiz) mittels festgesetztem Eindrehmoment eingedreht. Alle Implantate wurden auf Knochenniveau gesetzt und ein Gingiva-Former der Höhe 3.2 mm eingeschraubt. Abschliessend wurde der Mukoperiostlappen readaptiert und mit resorbierbarem Nahtmaterial vernäht (Biosyn™ 4/0, 3/0, Covidien™, Mansfield, MA, USA). Im Fall der experimentellen Periimplantitis-Gruppe wurde zusätzlich um jedes Implantat je eine Seidenligatur (Silkam® 2/0, Durchmesser: 4.0 mm, B Braun, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) zirkulär auf Schleimhautniveau um das Implantat mittels Einzelknopfnahnt fixiert.

2.4.4 Postoperatives Management

Nach der Operation wurden die Tiere zurück in den Stall transportiert und nach Wiedererlangen des Schluckreflexes extubiert. Bis zur vollständigen Rückkehr des Bewusstseins und bis sie wieder als stabil eingestuft werden konnten, wurden die Tiere von Tierärzten betreut.

Die Tiere wurden postoperativ standardmässig, sowie nach einer Schmerzeinschätzung, mit Analgetika versorgt (Methadon 0.3 mg/kg im, alle 4 h; Buprenorphin 0.015 mg/kg im, alle 8-12 h, Temgesic®, Reckitt Benckiser AG, Wallisellen, Schweiz). Darüber hinaus wurde zusätzlich 5 Tage postoperativ Carprofen (4 mg/kg SID po) und Amoxicillin (10 mg/kg BID po, Synulox®, Pfizer AG, Zürich, Schweiz) verabreicht.

2.5 Gewinnung und Aufbereitung der Proben

Am Tag der Implantation sowie, 2, 4 und 6 Wochen nach dem Setzen der Implantate wurden die Tiere sediert und Sulkusproben wurden mittels sterilisierten Papierspitzen (Papierspitzen, saugend, 29 mm, Taper: .02; ANTAEOS®, VDW GmbH, München, Deutschland) für die MMP-8 Bestimmung genommen. Dazu wurden die Papierspitzen für je 30 Sekunden bei Probenentnahme an derselben Implantatposition auf jeder Unterkieferseite gesetzt und in ein Eppendorf-Röhrchen (Safe-Lock Tubes 1.5 ml; Eppendorf Biopur®, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) übergeführt. Die Entnahmestellen der Sulkusflüssigkeit für den ELISA waren pro Unterkieferseite immer dieselben, nämlich an der ehemaligen Prämolardposition 2 und 4. Danach wurden die Proben zur weiteren Auswertung bei -80°C gelagert. Zur Weiteruntersuchung mittels eines ELISAs (Porcine ELISA Kit; Elabsience Biotechnology Co., Ltd, Wuhan, China) wurden die tiefgekühlten Proben bei Raumtemperatur (18-25°C) aufgetaut. Folglich wurden die Eppendorf-Tubes mit 50 µl Minimal-Puffer (pH 7.0), dem 0.05% visköses, nicht ionisches Detergent (Tween® 20, Sigma-Aldrich, Saint Louis; MO, USA) hinzugefügt wurde, eluiert und für 15 Minuten in den Thermomixer (ThermoMixer® C; Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) bei Raumtemperatur gestellt, lichtgeschützt und bei schüttelnder Bewegung. Danach wurde der Papierstreifen mit dem Eluat in den QIAshredder (Qiagen [50], Lot: 148027469) übergeführt, um zur Vermeidung einer Verfälschung der Proben die aufgelösten Partikel von Papierstreifen vom Eluat zu trennen. Darauf folgend wurden die Proben für 2 Minuten zentrifugiert und bei -80°C gelagert. Der Arbeitsverlauf erfolgte gemäss der Gebrauchsanleitung. Die Extinktion (optische Dichte/Absorption) wurde bei 450 nm gemessen.

6 Wochen nach der Implantation wurden die Unterkieferproben für die Untersuchung entnommen. Dazu wurden die Tiere mit Midazolam (0.2 mg/kg im) und Ketamin (20 mg/kg im) prämediziert und ein iv-Katheter wurde in die Ohrvene gesetzt. Die Tiere wurden mittels Pentobarbital (120 mg/kg iv, Esconarkon®, Streuli Pharma SA, Uznach, Schweiz) euthanasiert. Der Eintritt des Todes wurde durch das Fehlen des Herztones und des Pupillarreflexes bestätigt.

Die anterioren Unterkieferhälften wurden mit einer Handsäge im Kieferwinkelbereich vom Unterkieferast abgetrennt und mit einer Bandsäge (Bandsäge Kolbe Foodtec K440H, Paul Kolbe GmbH, Elchingen, Germany) weiter zugeschnitten. Von den gewonnenen Unterkieferhälften wurden mittels Faxitron (HP Cabinet X-ray System-Faxitron series Model 43855A, Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) Röntgenaufnahmen von lateral angefertigt. Dann wurden die Proben für 2 Wochen in Formaldehyd (4%) fixiert. Daraufhin durchliefen sie eine in ihrer Konzentration aufsteigende bei 40% Ethanol beginnende Alkoholreihe. Anschliessend wurden sie für 12 Tage in Xylol unter Vakuum gesetzt und danach in Methyl-Methacrylat (MMA) bei Kühlschranktemperatur infiltriert und im Wasserbad auspolymerisiert. Zur kompletten Aushärtung wurden die Proben bei 37 °C im Wärmeschrank inkubiert.

Von den fertigen MMA-Blöcken wurden Dickschnitte in Richtung der Implantatachse mit 500-700 µm Dicke mittels einer Diamant-Knochensäge (EXAKT 300, EXAKT Advanced Technologies GmbH, Norderstedt, Germany) hergestellt. Die Schnitte wurden mit feinkörnigem Schleifpapier heruntergeschliffen und zur Minimierung der Schleifspuren poliert. Mikroradiographische Aufnahmen (Cabinet X-Ray System LX-60, Faxitron X-Ray Corporation, Tucson, AZ, USA) wurden von jedem Implantat-Dickschnitt gemacht.

Von jedem Implantat wurde je ein ausgewählter Schnitt einerseits auf einen Objektträger aus opalem Acrylglas aufgeklebt und mit Toluidin-Blau angefärbt, und andererseits auf einen durchsichtigen Acrylglas-Objektträger aufgeklebt und nicht gefärbt.

2.6 Radiographie

Es wurden die am Tag der Probengewinnung angefertigten Röntgenbilder (Faxitron X-Ray System, 3mA, Brennpunkt bei 0.5 mm, 100kV, Hewlett&Packard, Kodak X-Omat MA Film, Kodak Frankreich) der Mandibelhälften qualitativ und semiquantitativ ausgewertet, wobei die Röntgendichte des Knochens, Sklerosen und

Lysen untersucht wurden. Zusätzlich wurden mittels Faxitron (Cabinet X-ray System LX-60, 55kV, Faxitron X-Ray Corporation, Tucson, AZ, USA) mikroradiographische Bilder der in MMA eingebetteten einzelnen Implantate im Längsschnitt gefertigt.

2.7 Histologie

Die mit Toluidin Blau gefärbten Schnitte wurden unter einem Auflichtmakroskop (Leica Z6 APO A, Leica DFC 450 Digital Camera, Leica Macroscope SmartTouch control unit; Leica Microsystems [Schweiz] AG, Heerbrugg, Schweiz; ImageAccess 12 Standard, Imagic Bildverarbeitung AG, Glattbrugg, Schweiz) fotografiert und die Aufnahmen für die Auswertung des bone to implant contact (BIC) verwendet. Mittels der Software Imagic ImageAccessVersion 12, Release 12.4 (© 1992-2012 Imagic Bildverarbeitung SAG, CH-8152 Glattbrugg), wurde zunächst die gesamte Implantatlinie gemessen und dann nur jene Stellen, an denen Knochen direkten Kontakt zum Implantat aufwies. Diese Kontaktlinien wurden addiert und für die Bestimmung des prozentuellen Anteils des BIC ins Verhältnis zur gesamten Implantatlinie gesetzt.

2.8 Statistik

Die Auswertungen der mit Toluidin Blau gefärbten Dickschnitte sowie die makroskopische Auswertung der Hemimandibeln wurden semiquantitativ durchgeführt. Die Daten der BIC-Messung wurden mithilfe des Programmes SPSS Statistics 21 (released 2012, IBM Corp., Armonk, NY, USA) analysiert. Mittels der deskriptiven Statistik und einer graphischen Darstellung mittels Boxplots (siehe Abb. 4) wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der BIC dargestellt. Unter der Verwendung einer Varianzanalyse (ANOVA) wurden Gesamt- und individuelle Unterschiede sowie die Daten der deskriptiven Statistik, der Mittelwerte und der Standardabweichung für die Feststellung signifikanter Unterschiede im Verhalten der Implantate ausgewertet. Der Post-Hoc-Test für die Ermittlung individueller Unterschiede erfolgte nach Bonferroni. Mittels t-Test wurden Unterschiede zwischen 2 Gruppen für eine unabhängige Variable errechnet. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant, Werte < 0.01 als statistisch sehr signifikant angenommen. P-Werte > 0.05 wurden als statistisch nicht signifikant angenommen.

3 Resultate

3.1 Tiermodell

Die Operationen verliefen komplikationslos. Während der zwei-wöchentlichen Probenentnahmen mussten lediglich einzelne Abdeckkappen neu montiert und Seidenligaturen ersetzt werden (siehe Tab. 15).

3.2 MMP-8 Auswertung

Der in dieser Studie verwendete MMP-8 Test Kit legte den Detektionsbereich von MMP-8 bei 0.313-20 ng/ml fest. Werte oberhalb der unteren Grenze wurden als positiv bewertet. Pro Tier wurden 8 Messungen vorgenommen.

Nachweisbare MMP-8 Werte gab es nur innerhalb der Periimplantitis-Gruppe. Das Tier 35.01 hatte Werte zwischen 1.386 ng/ml bis 2.782 ng/ml (siehe Abb. 5). Das Mini-pig 35.02 zeigte auf der linken Unterkieferseite positive Werte, diese lagen zwischen 0.899 ng/ml-2.709 ng/ml. Auf der rechten Seite wurde nur bei der Beprobung in der 4. Woche ein positiver MMP-8 Wert ausgewertet (0.326 ng/ml). Die Messungen davor und danach lagen alle unterhalb des Detektionsbereichs (0.113-0.288 ng/ml) (siehe Abb. 6). Bei Tier 35.03 waren alle ausgewerteten Proben unterhalb der Nachweisgrenze, diese lagen zwischen 0.036 ng/ml-0.29 ng/ml (siehe Abb. 7). Beim vierten Tier der Periimplantitis-Gruppe lagen die MMP-8 Werte auf der linken Unterkieferseite unterhalb des Detektionsbereichs (0.042 ng/ml-0.165 ng/ml). Die Proben der rechten Seite zeigten bei den ersten 3 Messungen positive Werte (0.323 ng/ml-0.388 ng/ml), wobei die letzte Messung in der 6. Woche negativ ausfiel (0.104 ng/ml) (siehe Abb. 8). In der Kontroll-Gruppe (siehe Abb. 9, Abb. 10) lagen alle Werte unterhalb des Detektionsbereichs (siehe Tab. 16). Alle Messungen der Tiere 35.05 und 35.06 lagen zwischen 0.013 ng/ml und 0.214 ng/ml.

3.3 Makroskopische Auswertung

Die Unterkiefer wurden adspektorisch wie auch palpatorisch untersucht, wobei Veränderungen im Weichgewebe und Strukturveränderungen des knöchernen Gewebes der Implantationsstelle beurteilt wurden (siehe Tab. 9).

Es wurde festgestellt, dass einem Tier (35.04) ein Implantat auf der linken Unterkieferhälfte (35.04IB) fehlte (siehe Abb. 15). Des Weiteren fehlte bei 2 Tieren jeweils eine Abdeckschraube (35.02IB; 35.04ID) (siehe Abb. 14). Bei einigen Tieren

der Periimplantitis-Gruppe waren vereinzelt keine Seidenligaturen vorhanden (siehe Tab. 15). Unterschiedlich stark ausgeprägte Rötungen der Gingiva im Bereich des Implantat-Schleimhaut-Übergangs wurden registriert. Die restlichen Implantate waren alle *in situ* und stellten sich als stabil osseointegriert dar. In beiden Gruppen wurden kein abnormales Granulationsgewebe, keine Dehiszenzen sowie keine Hämatome beobachtet (siehe Tab. 8).

3.3.1 Kontroll-Gruppe

Es zeigten sich gering ausgeprägte Entzündungsreaktionen. Ein Viertel der Implantate rief eine geringgradige Rötung hervor und bei den restlichen Implantaten waren keine Auffälligkeiten vorhanden. Es wurden keine eitrigen Ablagerungen festgestellt.

3.3.2 Periimplantitis-Gruppe

58% der gesetzten Seidenligaturen induzierten eine Periimplantitis. In 16% der Fälle war die Gingiva leicht gerötet und bei einem Viertel der Gruppe waren keine entzündlichen Auffälligkeiten zu sehen. Vereinzelt wurden eitrige Ablagerungen an den Seidenligaturen erfasst.

3.4 Radiologische Auswertung

3.4.1 Kontroll-Gruppe

Bei der Kontroll-Gruppe gab es bei jedem Implantat leichte röntgen-transparente Prozesse, kleinere (< 2 mm) wurden bei 68.8% und grössere bei 31.3% der Implantate beobachtet. Sklerotische Veränderungen wurden nur bei 12.5% erfasst und der Verdacht auf eine Infektion zeigte sich beim Tier 35.06 (siehe Abb. 13) bei einem Implantat (siehe Tab. 10, Tab. 12).

Die Proben der Kontroll-Gruppe zeigten das Fehlen einer heterogenen bzw. herabgesetzten Röntgendichte sowie die Abwesenheit von Zahnwurzelresten. Ein Kontakt zwischen Implantat und Alveolarfach des Caninus konnte ausgeschlossen werden.

3.4.2 Periimplantitis-Gruppe

In dieser Gruppe waren im Bereich der Implantate bei nur 3.2% keine lytischen Prozesse (Knochenabbau) sichtbar, bei 54.8% waren Lysen von < 2 mm erkennbar und bei 41.9% waren Lysen von > 2 mm erkennbar. Sklerosen waren bei 35.5% der

Implantate vorhanden und eine reduzierte bzw. heterogene Röntgendichte in der Umgebung der Implantate konnte bei 9.7% festgestellt werden (siehe Tab. 10, Tab. 12). Bei Tier 35.01 war ein noch nicht durchgebrochener Zahn auf der rechten Unterkieferhälfte sichtbar (siehe Abb. 11).

Ein Verdacht auf eine Infektion konnte bei drei Implantaten ausgesprochen werden. Dieser wurde aufgrund eines grossen lytischen Saums und einer schlechten Begrenzung des Implantates festgestellt. Das zeigte sich beim Tier 35.02 auf der rechten Seite bei Implantat B und C sowie bei Tier 35.04 beim Implantat B auf der rechten Hälfte. Beim Tier 35.03 (siehe Abb. 12) waren beidseits jeweils die rostralsten Implantate distal mit dem Alveolarfach des Caninus überlagert (siehe Tab. 11).

3.4.3 Mikroradiographie

Alle Mikroradiographien stimmten in der Darstellung röntgendichter Knochenstrukturen mit den mit Toluidin Blau gefärbten knöchernen Anteilen der histologischen Dickschnitte überein. Die Mikroradiographie diente vor allem der probeninternen Dokumentation, aufgrund dessen wurden letztere nicht gesondert ausgewertet.

3.5 Histologische Auswertung der Dickschnitte

3.5.1 Qualitative Beurteilung der Dickschnitte

Alle Implantate wurden in ihrer Längsachse sagittal geschnitten. Der spongiöse Anteil der osseointegrierten Implantate variierte nur geringfügig innerhalb der Gruppen. Makroskopisch konnte festgestellt werden, dass die Implantate der Kontroll-Gruppe flächenmässig mehr im Knochen integriert waren als die der Periimplantitis-Gruppe. Bei dieser Gruppe konnte ein Knochenschwund und eine herabgesetzte Mukosaleiste festgestellt werden.

In der Toluidinfärbung war mikroskopisch eine neue Knochenmatrix an der Implantatoberfläche sichtbar. Die Knochen-Implantat-Kontaktlinie war gut zu erkennen. An manchen Stellen waren Artefakte sichtbar, die sich in der Loslösung des Knochens vom Implantat ersichtlich machten, welches wiederum anhand der identischen Kontaktlinienmorphologie erkennbar war.

3.5.2 Beurteilung der mit Toluidin Blau gefärbten Dickschnitte

Es wurde die Höhe der Gingiva semiquantitativ ausgewertet. Hierbei wurde der obere Abschnitt jedes Implantats in 4 Sektionen geteilt, um die Höhe der anliegenden Schleimhaut auf der lingualen und bukkalen Seite zu ermitteln (siehe Tab. 13, Abb. 16, Abb. 17). Die Kontroll-Gruppe zeigte einen deutlich höheren Prozentanteil in Bezug auf den Schleimhaut-Implantat-Kontakt als die Periimplantitis-Gruppe (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Schleimhaut-Implantat-Kontakt

Höhe der Schleimhaut	Gruppe		Seite
	Periimplantitis	Kontrolle	
1	3.23%	25%	bukkal
2	38.71%	25%	bukkal
3	38.71%	31.25%	bukkal
4	19.35%	18.75%	bukkal
1	0.00%	18.75%	lingual
2	45.16%	75.00%	lingual
3	45.16%	6.25%	lingual
4	9.68%	0.00%	lingual

Erklärung Schleimhautkontakt Grenzen 1-4:

1 ab distaler Teil des Implantatkopfes nach proximal

2 ab der Halsmitte bis zum Beginn des distalen Kopfes

3 ab distaler Halsteil bis Halsmitte

4 ab distaler Halsteil bis weiter distal

3.5.3 Beurteilung des BIC

Der Gesamt BIC (Kortex und Spongiosa) wurde zum Zeitpunkt der Schlachtung gemessen und ausgewertet (siehe Tab. 7, Tab. 14). Es zeigte sich mittels t-Test kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.06$) zwischen den Gruppen Periimplantitis und Kontrolle. Der prozentuelle Anteil des Gesamt BIC in der Periimplantitis-Gruppe betrug $66.05 \pm 16.9\%$, jener in der Kontroll-Gruppe betrug $76.38 \pm 18.34\%$ (siehe Tab. 2).

Die BIC-Werte der Gruppen Thommen Medical (TM) und Wasserstrahl (W) zeigten hingegen statistisch signifikante p-Werte. Die Implantate TM hatten sehr hohe BIC-Werte in der Kontroll-Gruppe mit $91.05 \pm 3.54\%$ und deutlich tiefere Werte in der Periimplantitis-Gruppe mit $70.52 \pm 18.23\%$. Die mit Wasserstrahl behandelten Implantate wiesen in beiden Gruppen ähnlich tiefe Ergebnisse auf. Diese lagen in der

Kontroll-Gruppe bei $61.71 \pm 14.70\%$ und in der Periimplantitis-Gruppe bei $61.28 \pm 14.53\%$ (siehe Tab. 3).

Die weitere statistische Analyse, die unterschiedlichen Implantate innerhalb der Gruppen vergleichend, zeigte folgende statistische Unterschiede (siehe Tab. 4): Hoch signifikante Ergebnisse ($p < 0.01$) bezüglich BIC-Werten bestanden zwischen den Kontrollgruppen TM und W ($p = 0.002$) und zwischen Kontrolle TM und Periimplantitis W ($p = 0.000$).

Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) bei den BIC-Werten gab es bei der Gruppe Periimplantitis TM und Kontrolle TM ($p = 0.016$).

Ein nicht signifikanter Trend ($p > 0.05$) bestand zwischen den Gruppen Periimplantitis TM und Kontrolle W ($p = 1$). Zwischen Periimplantitis W und Kontrolle W ($p = 1$) und zwischen Periimplantitis TM und Periimplantitis W ($p = 1$) bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 2: t-Test: Gesamt-BIC mit Mittelwert und Standardabweichung

t-TEST	Anzahl	Mittelwert Cortex BIC %
Periimplantitis	31	66.05 ± 16.9
Kontrolle	16	76.38 ± 18.34

Tab. 3: Deskriptive Statistik: Gruppen-BIC mit Mittelwert und Standardabweichung

Deskriptive Statistik	Anzahl	Mittelwert BIC %
Kontrolle TM	8	91.05 ± 3.54
Kontrolle W	8	61.71 ± 14.70
Periimplantitis TM	16	70.52 ± 18.23
Periimplantitis W	15	61.28 ± 14.45
Total	47	69.57 ± 17.90

Tab. 4: ANOVA: Signifikanzen BIC (Post hoc nach Bonferroni)

Signifikanz	Kontrolle W	Periimplantitis TM	Periimplantitis W	Kontrolle TM
Kontrolle TM	0.002	0.016	0.000	
Kontrolle W		1.000	1.000	0.002
Periimplantitis TM	1.000		0.547	0.016
Periimplantitis W	1.000	0.547		0.000

4 Diskussion

In dieser Studie wurde das Osseointegrationsverhalten von Titanimplantaten im gesunden (Kontroll-Gruppe) und im durch Ligaturen induzierten entzündeten Hart- und Weichgewebe (Test-Gruppe) verglichen. Die Implantatoberflächen waren entweder säuregeätzt und sandgestrahlt (TM) oder mit Wasserstrahl (W) behandelt worden. Das Minischwein wurde als Versuchsmodell gewählt und es wurden $n = 6$ Tiere in die Studie aufgenommen. Pro Tier wurden insgesamt $n = 8$ Implantate im Unterkiefer getestet. Die bone to implant contact (BIC) Messung der Kontroll-Gruppe ($76.38 \pm 18.34\%$) und der Periimplantitis-Gruppe ($66.05 \pm 16.9\%$) ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0.05$).

Innerhalb der Gruppen wiesen die Implantate bezüglich ihrer BIC-Werte statistische Signifikanzen ($p < 0.05$) zwischen der Kontrolle TM ($91.05 \pm 3.54\%$) und Periimplantitis TM ($70.52 \pm 18.23\%$) auf. Die BIC-Messung der Kontroll-Gruppe TM ($91.05 \pm 3.54\%$) zeigte im Vergleich zur Kontroll-Gruppe W ($61.71 \pm 14.70\%$) statistisch signifikant höhere Werte ($p < 0.01$).

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Tiermodell

Zahnimplantate werden experimentell in verschiedenen Tierarten getestet, darunter zählen u.a. Kaninchen^{76,173,174}, Ratten^{131,175,176}, Schafe¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ und Mini-pigs¹⁸⁰⁻¹⁸², wobei der Hund^{98,183,184} zurzeit das Modell der Wahl in der Implantologie darstellt.

Nagetiere sind für Studien mit Implantaten in der Maulhöhle nicht geeignete Versuchstiere, weil aufgrund ihrer Grösse und Anatomie keine mit dem Menschen vergleichbaren Ergebnisse erzielt werden können. Deshalb werden bei Nagetieren Implantate ausserhalb der Maulhöhle getestet. Ein Nachteil dabei, ist der fehlende Kontakt von Speichel mit dem Bakterienmilieu der Maulhöhle^{185,186}.

Bei Schafen und anderen Wiederkäuern kann die Maulhöhle ebenfalls nicht gewählt werden, da eine Zahnextraktion bei diesen Tieren aus ernährungstechnischen und ethischen Gesichtspunkten nicht vertretbar ist. Jedoch eignen sich Schafe und auch Ziegen als Versuchstiere für die dentale Implantologie, wenn man wie bei den Nagetieren auf extraorale Lokalisationen wie z.B. die Beckenschaufel¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ ausweicht. Ein Vorteil bei diesen Tieren ist, dass der Knochenstoffwechsel ähnlich dem des Menschen ist^{185,190}.

Möchte man Zahnimplantate in einer dem Menschen analogen Umgebung testen, stehen heutzutage primär 2 Tiermodelle zur Verfügung, nämlich auf der einen Seite der Hund und auf der anderen das Mini-pig. Bei beiden Modellen können die Implantate nach Extraktion der Prämolaren und Molaren in den entsprechenden Kieferabschnitten eingesetzt werden¹⁹¹⁻¹⁹⁴.

Je nach Ziel der Studie, ist der Hund jedoch einfacher im Handling als ein Mini-pig. Vor allem wenn man bei einem nicht-narkotisierten Tier viele Untersuchungen bzw. Analysen vornehmen muss, zeigt der Hund deutliche Vorteile im Bezug auf die Compliance^{195,196}. Prinzipiell weisen Hunde einen dem Menschen ähnlichen Knochenstoffwechsel auf, wobei dieser jedoch im Vergleich 2-3mal schneller abläuft^{197,198}. So liegt die Remodellierungsrate bei etwa 1.5-2.0 µm/Tag^{168,199}. Aus ethischen und gesellschaftlichen Gründen werden Hunde als Versuchsmodell jedoch heutzutage sehr kritisch angesehen^{166,199}.

Mini-pigs zeigen eine durchschnittliche Knochenregenerationsrate von 1.2-1.5 µm/Tag und liegen somit näher an der Regenerationsrate des Menschen (1.0-1.5 µm/Tag)¹⁶⁸.

Da in vielen experimentellen in-vivo Studien in der Literatur vorwiegend auf das Hundemodell zurückgegriffen wird, werden die Ergebnisse dieser Studie mit denen von ähnlichen Arbeiten mit Hunden verglichen.

Berglundh *et al*⁹¹ untersuchte in Hunden progressives Fortschreiten von Ligatur-induzierter Periimplantitis. 5 Beagle Hunden wurden die Prämolaren im Unterkiefer extrahiert und nach 3 Monaten 3 Implantate (ITI® Dental System, Straumann; sandgestrahlt, säuregeätzt, Reintitan, Durchmesser: 3.3 mm, Länge: 8 mm) pro Seite gesetzt. Nach einer Einheilzeit von 2 Wochen wurden die Implantate und Zähne täglich mit einer Zahnbürste und Chlorhexidin Gel geputzt um Plaqueanlagerung vorzubeugen. 3 Monate später wurden Röntgenbilder angefertigt um das Knochenlevel zu erfassen. Die tägliche Plaquekontrolle wurde beendet und Ligaturen aus Baumwolle wurden um die Implantatschultern gelegt. In den folgenden 4 Monaten wurden alle 2 Wochen die Ligaturen durch neue ersetzt bis 40% des Knochens abgebaut war. Röntgenbilder wurden zum Vergleich angefertigt. Danach wurde 5 Monate lang keine Plaquekontrolle durchgeführt. Innerhalb von 4 Monaten führte die durch die Ligatur induzierte Entzündung zu durchschnittlich 2.51 ± 0.55 mm Knochenabbau. In der Phase ohne Ligaturen zeigte sich ein zusätzlicher Knochenschwund von 1.12 ± 1.07 mm.

In der vorgelegten Arbeit wurden die Prämolaren von 6 Mini-pigs extrahiert und nach einer Heilungszeit von 2 Monaten wurden pro Unterkieferseite je 4 Implantate (SPI®

Element LC Inicell®, Titan, Thommen Medical AG; sandgestrahlt und säuregeätzt/Wasserstrahl; Länge: 8 mm, Durchmesser: 4 mm) gesetzt und Seidenligaturen gelegt. Es wurde keine Plaquekontrolle durchgeführt und fehlende Ligaturen wurden all 2 Wochen unter Sedierung der Tiere ersetzt. Nach 6 Wochen wurden die Tiere euthanasiert, die Proben entnommen und Röntgenbilder wurden angefertigt. Bei den 4 Versuchstieren mit Seidenligaturen konnte bei 41.9% der Implantate Knochenabbau > 2 mm und bei 54.8% < 2 mm festgestellt werden. In den Kontrolltieren (ohne Ligatur) konnte bei 68.8% der Implantate < 2 mm und bei 31.3% > 2 mm Knochenabbau festgestellt werden. Trotz kürzerer Studiendauer im Vergleich zur Studie von Berglundh *et al.* zeigten die Werte des Knochenschwundes vergleichbare Ergebnisse. Da in der Studie von Berglundh *et al.* progressiver Knochenschwund analysiert wurde, war seine Studie von längerer Dauer um den Verlauf des Knochenschwundes untersuchen zu können. In der vorgelegten Arbeit wurde nach der Euthanasie der Tiere mittels Röntgen der Knochenschwund bewertet. Zusätzliche Röntgenbilder *in vivo* wären für diese kurze Studiendauer unnötig, da es sich nicht um die Beurteilung eines progressiven Verlaufs handelte und den Tieren unnötiger Stress erspart werden konnte. Eine Plaquekontrolle wäre bei den Mini-pigs ohne Sedierung nicht durchführbar gewesen. Eine Plaqueakkumulation war in der vorliegenden Studie erwünscht, mit dem Ziel eine schnelle Periimplantitis herbeizuführen um die dadurch folgenden Auswirkungen auf das umliegende Hart- und Weichgewebe untersuchen zu können.

Albouy *et al.* untersuchte in 6 Labrador Hunden¹⁹¹ nach induzierter Periimplantitis Knochenabbau nach 12 Wochen. In dieser Studie wurden alle Prämolaren des Unterkiefers und die vorderen 3 Prämolaren des Oberkiefers extrahiert und nach 3 Monaten 4 Implantate mit je verschiedenen Oberflächeneigenschaften (u.a. Standard plus implant NN, Straumann; sandgestrahlt, grobe Körnung, säuregeätzt, Länge: 10 mm, Durchmesser: 3.3 mm) im rechten Unterkiefer gesetzt. Nach einer Einheilzeit mit Plaquekontrolle wurde experimentelle Periimplantitis mit dem Legen von Ligaturen aus Baumwolle induziert. Alle 3 Wochen wurden sie erneuert und nach 3 Monaten (40-50% Knochenabbau) wurden die Ligaturen entfernt. In den folgenden 24 Wochen wurde eine Plaqueanlagerung zugelassen und Röntgenbilder wurden angefertigt. Röntgenologisch wurde in der Entzündungsphase ein Knochenschwund von durchschnittlich 3.53 ± 1.04 mm bis 4.69 ± 0.52 mm gemessen. In der folgenden Phase ohne Ligaturen schritt der Knochenabbau mit Werten von 1.55 ± 0.68 mm bis

2.78 ± 1.91 mm voran. Die Resultate sind mit den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit vergleichbar, wobei der stärkere Knochenabbau in den Studien mit Hunden an der längeren Studiendauer, an den unterschiedlich rau beschichteten Implantatoberflächen, als auch am schnelleren Knochenstoffwechsel der Hunde liegen könnte.

In einer weiteren Studie von Albouy *et al.*²⁰⁰ wurden in 6 Labrador Hunden je 4 Titanimplantate (Länge: 10 mm, Durchmesser: 3.3 mm, Schraubengewinde, TiUnite®) mit 2 unterschiedlichen Beschichtungen gesetzt. Dazu wurden einseitig die 3 vorderen Prämolaren des Unter- sowie Oberkiefers extrahiert und nach 3 Monaten wurden die Implantate im Unterkiefer gesetzt. Während einer dreimonatigen Einheilzeit wurden täglich Zähne und Implantate geputzt. Periimplantitis wurde mit Ligaturen aus Baumwolle initiiert, die alle 3 Wochen erneuert wurden. Plaquekontrolle wurde ab diesem Zeitpunkt unterlassen. Nach 10 Wochen wurden die Ligaturen entfernt und es wurde radiologisch Knochenschwund von 3.00 ± 0.44 mm und 3.27 ± 0.45 mm gemessen. In der progressiven Phase des Knochenabbaus wurde zusätzlicher Knochenschwund von 0.03 ± 0.50 mm und 1.47 ± 0.65 mm gemessen.

Wenn man die obengenannten Studien mit Hunden mit den Ergebnissen dieser Arbeit unter der Prämisse eines für einen längeren Zeitraum induzierter Periimplantitis vergleicht, wäre stärker voranschreitender Knochenschwund anzunehmen gewesen. Vergleichsweise konnten in den Mini-pigs mehr Implantate/Tier getestet werden, um die Anzahl der Tiere so gering wie möglich zu halten. Die Ergebnisse zeigten ähnlich intensiven Periimplantitis induzierten Knochenabbau beim Minischwein. Demnach ist sowohl die Wahl des Tiermodells gerechtfertigt als auch der Vergleich der Ergebnisse von Hund mit Mini-pig. In beiden Tiermodellen kann der durch induzierte Periimplantitis verursachte Knochenabbau mittels Röntgen beurteilt und verglichen werden.

4.1.2 Physiologie und Mikrobiologie der Maul-/Mundhöhle

Die Ernährungspyramide vom Menschen in Bezug auf Proteine, Kohlenhydrate und Fette ist vergleichbar mit der von Hund und Schwein, dennoch zeigen sich einige Unterschiede. Die tägliche Speichelproduktion von Hund (0.1-0.2 l) und Schwein (1-1.5 l) weicht stark voneinander ab, wobei die des Schweines der des Menschen (1-1.5 l) ähnlich ist. Die Verdauung der Hunde beginnt im Magen, da sie zum Schlingen neigen und ihre Nahrung in der Regel nicht zerkauen. Bei Mensch und Schwein startet die enzymatische Verdauung bereits in dessen Mund-/Maulhöhle, wobei Kohlenhydrate

durch Enzyme (Amylasen) im Speichel bereits abgebaut und danach geschluckt werden²⁰¹.

Im Unterschied zum Menschen, dessen pH der Mundhöhle zwischen 6.5 und 7.5²⁰² liegt, befindet sich der von Hunden im alkalischen Bereich von 8.5²⁰³. Der Grund dafür hängt mit der beim Menschen seit der Industrialisierung Kohlenhydrat dominierten Ernährung zusammen, wodurch mehr Bakterien der Gattung *Streptococcus* für den Zuckerabbau nötig sind²⁰⁴. Der pH-Wert der Maulhöhle von Mini-pigs liegt analog zum Menschen im leicht sauren Bereich von 6.6-7²⁰⁵, ein weiterer Faktor, der Mini-pigs für derartige Untersuchungen attraktiver macht.

Das durch viele Faktoren beeinflusste Milieu in der Mundhöhle (u.a. pH, Ernährungsweise, Krankheit, Umwelt), ergibt eine unterschiedliche Anzahl an physiologischen und pathogen Keimen.

In einer Studie²⁰⁶ wurden Bakteriengruppen im Plaque von Hunden mit gesunder Gingiva, mit leichter Gingivitis und milder Parodontitis getestet. Die Ergebnisse zeigten, dass in der Maulhöhle des gesunden Hundes gramnegative und aerobe Bakterien überwiegen. Hunde mit leichter Gingivitis und Parodontitis zeigten eine Überzahl von Grampositiven und Anaerobiern.

In einer anderen Studie in Hunden²⁰⁷ wurde die Anzahl an Keimen bei experimenteller Parodontitis und Periimplantitis untersucht. Es wurden 4 Implantate paarweise (NobelBiocare AB; TiUnite, maschinert) in die rechte Mandibula gesetzt. Mittels Ligaturen wurde Parodontitis und Periimplantitis 10 Wochen lang induziert. Proben wurden direkt nach dem Entfernen der Ligaturen, sowie 10 und 25 Wochen danach entnommen. Die Anzahl an Bakterien nach 25 Wochen änderte sich um den Faktor 2.4 bei Parodontitis, um 5.2 bei Periimplantitis (maschinert) und um 7.7 bei Periimplantitis (TiUnite).

In einer Pilotstudie mit Mini-pigs²⁰⁸ wurde erstmals das physiologische Bakterienmilieu in der Maulhöhle bei gesunden Schweinen getestet. Pro Tier (n = 5) wurden 2 Tupfer in der Maulhöhle entnommen. Dabei zeigten die Ergebnisse, dass physiologisch überwiegend grampositive Kokken (*Staphylokokken* und *Streptokokken*) in der Maulhöhle vorherrschen. Ein Fehlen von Enterokokken wurde registriert. Unter den grampositiven Stäbchen wurden am häufigsten verschiedene *Actinomyces*-Arten entdeckt und Moraxellen überwiegen in der Gruppe der gramnegativen Kokken. Zu den in den Schweinen natürlich vorkommenden gramnegativen Anaerobiern zählten *Fusobacteria*, *Bacteroidetes* und *Prevotellaceae*.

Die bei Menschen peri-implantären, dominierenden Bakterien im gesunden Gewebe zählten grösstenteils zu der Gruppe der grampositiven Kokken und Stäbchen²⁰⁹. Bei einer Entzündung wie einer Periimplantitis dominierten beim Menschen gramnegative Anaerobier, u.a. *Fusobacteria*, *Spirochäten* und *Prevotellaceae*^{209,210}.

In einer Studie im Mini-pig¹³² wurde die mikrobielle Zusammensetzung bei Ligatur induzierter Periimplantitis getestet. Die Ergebnisse zeigten, dass die bei gesunder Gingiva fakultativ grampositiven Bakterien durch Periimplantitis von gramnegativen obligat anaeroben Keimen verdrängt wurden.

In Bezug auf die orale Mikrobiologie bzw. deren Zusammensetzung zeigt das Mini-pig gewisse Ähnlichkeiten zum Menschen²¹¹. In der gesunden Mundhöhle eines Menschen überwiegen fakultativ grampositive Keime, die im Fall einer Infektion von obligat anaerob gramnegativen verdrängt werden^{132,208}. Der Vorgang läuft bei Mini-pigs vergleichbar ab²¹²⁻²¹⁴.

Das perfekte Versuchsmodell, dass alle Krankheiten des Menschen widerspiegelt, gibt es leider nicht. Demnach wurde das Tiermodell entsprechend unterschiedlicher Aspekte (Anatomie, Physiologie, wirtschaftliche Vorteile, Ethik, Wissenschaft) ausgewählt. Wie beschrieben eignen sich sowohl der Hund als auch das Mini-pig als Tiermodell in der Forschung der Implantologie.

4.2 Resultate

4.2.1 Makroskopische vs. radiologische Auswertung

Bei der makroskopischen Auswertung wurde auf Veränderungen der Schleimhautfarbe, den Sitz der Implantate und sonstige Auffälligkeiten geachtet. Bei der radiologischen Auswertung wurde Knochenabbau in < 2 mm eingeteilt. Dabei zeigte sich, dass in der Periimplantitis-Gruppe, makroskopisch betrachtet deutlich sichtbare Entzündungsreaktion (58%) radiologisch mit Knochenabbau > 2 mm (41.9%) korrelierten.

Bezüglich den makroskopisch im geringen Grade sichtbaren Entzündungsreaktionen (16%) zeigten die Röntgenaufnahmen, dass der Knochenabbau (54.8%) deutlich weiter vorangeschritten war als makroskopisch sichtbar. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte nicht allein auf makroskopische Ergebnisse bezüglich fortschreitender peri-implantärer Entzündungsreaktionen geschlossen werden, sondern weitere Analysen/ Untersuchungsmethoden angewandt werden.

Die Ergebnisse der Kontroll- und Periimplantitis-Gruppe zeigten, dass makroskopisch fehlende Anzeichen einer Entzündung lytische Prozesse nicht ausschliessen.

In einer Studie mit Hunden¹⁸³ wurden jeweils 4 Implantate (einerseits Titan mit Fluorid modifizierter Oberfläche, OsseoSpeed, sandgestrahlt; andererseits: Titan mit Plasma gespritzter Calciumphosphat Oberfläche, Integra-CP) in die Mandibula von 6 Hunden gesetzt. Dabei wurden zum Zeitpunkt vom Setzen der Ligaturen und 6 und 12 Wochen danach makroskopische sowie röntgenologische Aufnahmen erfasst. Zum Zeitpunkt des Legens von Ligaturen wurde die Schleimhaut als klinisch gesund beurteilt, ohne Anzeichen einer Entzündung. In Woche 6 und 12 wurden makroskopisch deutliche Entzündungsreaktionen um die Implantate herum festgestellt. 12 Wochen nach der induzierten Periimplantitis resultierten folgende röntgenologische Werte bezüglich des Knochenschwundes: 0.55 ± 0.18 mm; 0.66 ± 0.27 mm; 0.41 ± 0.19 mm und 0.56 ± 0.14 mm. In der vorgelegten Arbeit wurden die makroskopischen und radiologischen Ergebnisse nach 6 Wochen beurteilt. Verglichen mit den Hunden zeigten die Schweine klinisch weniger Rötungen, dafür aber stärkeren Knochenschwund. Die bei Hunden vermehrt aufgetretenen Entzündungsreaktionen könnten an ihrer physiologisch stärkeren Neigung zu Plaqueanlagerung liegen. Der stärkere Knochenschwund bei den Mini-pigs würde sich durch die kürzere Dauer der Studie erklären, wodurch die Implantate eine zu kurze Heilungsdauer hatten um höhere Osseointegrationswerte zu erzielen. Ein weiterer Grund könnte aus unterschiedlich beeinflussenden Oberflächeneigenschaften^{23,42,43,59} der Implantate resultieren.

In einer weiteren Studie in Hunden¹⁹¹ wurde nach induzierter Periimplantitis Knochenabbau nach 12 Wochen gemessen. Es wurden Implantate (sandgestrahlt, grobe Körnung, säuregeätzt, Länge: 10 mm, Durchmesser: 3.3 mm) gesetzt und Ligaturen gelegt. Makroskopisch wurde nach erfolgreich induzierter Periimplantitis deutlich erkennbare entzündete Schleimhaut bei allen Implantaten festgestellt. Röntgenologisch wurde durchschnittlich 4.69 ± 0.52 mm Knochenschwund gemessen. Verglichen mit der Mini-pig Studie der vorgelegten Arbeit sind die Werte des gemessenen Knochenabbaus der Hunde deutlich höher als bei den Minischweinen. Das kann einerseits an der längeren Studiendauer liegen als auch an den unterschiedlichen Implantatoberflächen, die verschieden starkes Osseointegrationsverhalten aufweisen. Unter anderem können Implantatgeometrie, Oberflächeneigenschaften, Knochenqualität und Quantität beeinflussende Faktoren auf peri-implantäres Knochenremodelling im entzündeten Gewebe darstellen^{191,215}. Andererseits konnte in ähnlichen Studien mit Hunden^{91,163,216}

gezeigt werden, dass die Rückbildung des Weich- und Hartgewebes in der aktiven Phase des Gewebeabbaus eher von der Anwesenheit von Ligaturen und von ihrer Position um das Implantat herum abhängig ist als von der Implantatoberfläche und dessen Eigenschaften. Die höhere Remodellierungsrate der Hunde^{168,199} könnte zusätzlich für die höheren Werte des Knochenabbaus verantwortlich sein.

In einer ähnlichen Studie in Hunden²⁰⁰ wurden Titanimplantate (Länge: 10 mm, Durchmesser: 3.3 mm, Schraubengewinde, TiUnite®) gesetzt und Periimplantitis wurde mit Ligaturen initiiert. Nach 10 Wochen wurde radiologisch Knochenschwund von 3.27 ± 0.45 mm gemessen. In dieser Studie zeigten die Hunde starke klinische Entzündungssymptome während der Plaqueanlagerung in Anwesenheit von Ligaturen.

In einer weiteren Studie in Hunden²⁰⁷, bei denen mit Ligaturen Periimplantitis 10 Wochen lang induziert wurde, betrugen die Werte des Knochenschwundes 2.69 ± 0.57 mm (maschiniert, Nobel-Biocare; unterschiedliche Beschichtungen) und 3.14 ± 0.69 mm (TiUnite, Nobel-Biocare) während der aktiven Phase des Knochenabbaus. 26 Wochen nach Entfernen der Ligaturen konnte zusätzlicher Knochenschwund von 0.02 ± 0.66 mm (maschinell) und 1.34 ± 1.19 mm (TiUnite) gemessen werden.

In Berglundhs⁹¹ Studie mit Hunden wurde während 4 Monaten Periimplantitis induziert. Die danach röntgenologisch gemessenen Werte betrugen durchschnittlich 2.51 ± 0.55 mm und der zusätzliche Knochenabbau in den folgenden 5 Monaten ohne Ligaturen ergab 1.12 ± 1.07 mm.

Die ähnlichen Werte zwischen Hunden und Mini-pigs dieser Studien zeigen, dass beide Tierarten sich in dem Forschungsgebiet der Implantologie eignen und vergleichbare Ergebnisse liefern.

Das Setzen von Ligaturen scheint aber eine bewährte Methode zu sein, in mehreren Tiermodellen^{132,163,200,208,216-223} zuverlässig eine Periimplantitis mit induziertem Knochenschwund auszulösen. Wie in den oben erwähnten Studien, führte dies auch in dieser Studie zu einer makro- und mikroskopisch sichtbaren Entzündung des Weichgewebes (Periimplantitis) und zu einer Reduktion des Hartgewebes (Knochenschwund); diese Beobachtung scheint unabhängig vom Implantattyp zu sein (Rauigkeit, Material).

4.2.2 Histologische Auswertung

In der histologischen Untersuchung wurde der BIC-Wert gemessen und Weichteilveränderungen beurteilt.

Die mittleren BIC-Werte der Kontroll-Gruppe dieser Studie ergaben nach einer Einheilzeit von 6 Wochen $76.38 \pm 18.34\%$.

In Studien mit Mini-pigs ergaben sich nach einer Einheilungszeit von 4 Wochen mit Titanimplantaten (Xive, Dentsply, sandgestrahlt, säuregeätzt) BIC-Höchstwerte von 53.08% ²²⁴, mit Titanimplantaten (sandgestrahlt, säuregeätzt) nach 4 Wochen Werte von $75.48 \pm 17.69\%$ und nach 8 Wochen $84.67 \pm 12.62\%$ ²²⁵. In ähnlichen Studien mit Minischweinen ergaben die BIC-Werte nach 8 Wochen Einheilzeit mit SLA Implantaten (sandgestrahlt, säuregeätzt) $65.1 \pm 6.2\%$ (sofort belastet) und $66.1 \pm 1.3\%$ (verzögerte Belastung)²²⁶.

In einer Studie mit Hunden¹⁹⁴, in denen SLA-Implantate mit unterschiedlich chemisch modifizierter Oberfläche getestet wurden, betrugen nach 4 Wochen gemessene BIC-Werte zwischen 65.1 ± 10.3 und $79.8 \pm 12.1\%$.

Diese BIC-Werte von Mini-pigs und Hunden in ähnlichen Studien sind gut vergleichbar mit jenen der Mini-pigs aus der Kontroll-Gruppe. Schwankungen ergeben sich je nach Studiendesign u.a. durch die Dauer, die Oberflächenbeschichtungen und die unterschiedlichen Implantatgeometrien.

Die BIC-Werte der Periimplantitis-Gruppe dieser Studie betrugen durchschnittlich $66.05 \pm 16.9\%$.

In einer Arbeit mit Hunden¹⁸⁴ mit induzierter Periimplantitis wurden jeweils 2 Implantate (sandgestrahlt mit Aluminium, säuregeätzt) ohne wie auch mit einer Einheilzeit von 3 Monaten gesetzt und für 3 Monate Ligaturen gelegt. Dabei lagen die mittleren BIC-Werte der Implantate mit Einheilzeit bei $79.63 \pm 20.87\%$ und bei jenen ohne bei $95.44 \pm 9.07\%$.

In einer anderen Studie in Hunden²²⁷ wurden Implantate gesetzt, die einerseits maschinell bearbeitete Implantatoberflächen besaßen und andererseits mit ultradünner Hydroxyapatite (HA) Beschichtung gespritzt waren. Danach wurde 12 Wochen lang eine Plaquekontrolle durchgeführt. Für die folgenden 16 Wochen wurden Seidenligaturen gesetzt und eine Plaque Akkumulation war erwünscht. Dabei betrugen die höchsten BIC-Werte 98.10% (HA-gespritzt) und die tiefsten 70.40% (maschinell).

Im Vergleich zu den Werten der vorgelegten Arbeit zeigten die Implantate der Mini-pigs tiefere BIC-Werte, wobei dies an der deutlich kürzeren Studiendauer

(6 Wochen vs. 6 Monate) liegen könnte. Zusätzlich hatte die Hundestudie eine Regenerationsphase nach Entfernen der Seidenligaturen. Diese Zeit könnte durchaus für die höheren Osseointegrationswerte durch die stärker entwickelte Sekundärstabilität verantwortlich sein. Diese löst die Primärstabilität (knöcherne Integration vom Implantat) langsam ab und hängt stark vom umliegenden peri-implantären Gewebe ab^{23,42,43,59,76,88}. Es wäre interessant gewesen, die BIC-Werte vor der Regenerationsphase ermittelt zu haben, um diese vergleichen zu können.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass an der bukkalen Seite der Schleimhaut-Implantat-Kontakt tiefer lag verglichen mit der lingualen Seite. In der Periimplantitis-Gruppe lagen die Werte der Schleimhaut-Implantat-Kontakte deutlich niedriger. Das könnte an der ungleichmässigen Belastung der Implantate liegen wodurch höhere Belastung zu Gewebeabbau führt und an der Entzündung, die keine Weichteilregeneration zulässt. Es wäre interessant diese Beobachtung auch in anderen Tiermodellen zu bestätigen. Dafür wären jedoch weitere Studien notwendig.

Die in dieser Studie ausgewerteten BIC-Werte der Kontrolle TM ($91.05 \pm 3.54\%$) im Vergleich zu Periimplantitis TM ($70.52 \pm 18.23\%$) zeigten signifikante Unterschiede. Diese waren so anzunehmen, da im gesunden Gewebe die Osseointegration schneller und besser abläuft als im entzündeten, weil eine Periimplantitis negativ mit der Sekundärstabilität korreliert⁸⁸. Innerhalb der Periimplantitis-Gruppen zeigten die unterschiedlichen Beschichtungen keine Signifikanzen bezüglich ihrer Osseointegration. Trotz forcierter Entzündung in der Periimplantitis-Gruppe waren die Osseointegrationswerte hoch.

Bei den Implantaten, die mit Wasserstrahl (hydrophil) behandelt wurden lagen die BIC-Werte tiefer als bei der Periimplantitis-Gruppe. Die Osseointegration dieser Implantate war in entzündetem ($61.28 \pm 14.45\%$) Gewebe gleich gut verlaufen wie im gesunden ($61.71 \pm 14.70\%$). Derselbe Wert im entzündeten Gewebe könnte an der Hydrophilie^{58,228} der Implantatoberfläche liegen, die besonders in der 2.-4. Woche nach einer Implantatinserktion für hohe BIC-Werte verantwortlich ist. Diese positive Eigenschaft wird 8 Wochen post OP nicht mehr beobachtet, weshalb es interessant gewesen wäre vergleichende Ergebnisse dieser Studie 4 Wochen später zu haben.

Wie in der Literatur^{229,230} beschrieben kann Periimplantitis von tieferen BIC-Werten bis hin zu Implantatsverlust führen. Dies ist auch in dieser Studie innerhalb der TM-Gruppe deutlich sichtbar. In den Gruppen der W-Implantate konnte dieser Unterschied nicht gesehen werden. Ein möglicher Grund könnte sein, dass ein Implantat verloren ging und

aus der Studie ausgeschlossen wurde und dessen Einfluss auf die BIC-Werte der Periimplantitis W-Gruppe nicht berücksichtigt wurde.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die TM-Implantate im gesunden Gewebe besser osseointegrieren als die W-Implantate. Dies scheint sich aber im Fall einer Entzündung auszugleichen. Im besten Wissen der Autorin existieren derzeit keine Studien mit Implantaten, die mit Wasserstrahl behandelt wurden und die für einen Vergleich herangezogen werden könnten.

Qualitative und semiquantitative histologische Ergebnisse zeigten, dass trotz Entzündung die Implantate gut osseointegriert waren.

4.2.3 MMP-8 Auswertung

Die MMP-8 Konzentrationen in der Periimplantitis-Gruppe waren wie angenommen im Detektionsbereich (0.313-20 ng/ml) und in der Kontroll-Gruppe unter dem Schwellenwert (< 0.313 ng/ml). Bei der Auswertung der Daten wurde auch der Leerwert des Entnahmestreifens gemessen; da dieser einen Wert über Null zeigte, wurde er von jedem Einzelwert abgezogen, um ein genaueres Ergebnis zu erzielen.

In einer Studie in Hunden²³¹ (SLA-Titanimplantat) wurde MMP-8 der Sulkusflüssigkeit mit einem ELISA getestet. Dessen Detektionsbereich betrug 200 pg/Entnahmestelle. Nach 16 Wochen mit Plaquekontrolle betrugen die MMP-8 Werte 306 ± 75.11 ng/Seite. MMP-8 stellt ein Enzym dar, das zu Kollagenabbau führt und positiv mit Plaque und Zahnfleischbewertung (Ginigival Score) korreliert²³².

In einer Studie mit Menschen²³³ wurde MMP-8 der Sulkusflüssigkeit vor und nach einer Behandlung von Periimplantitis gemessen. Bei Anwesenheit einer Entzündung betrugen die durchschnittlichen Werte 96.4 ng/ml (49.0-143.9 ng/ml). Nach einer Therapie sanken die Werte 6 Monate später auf durchschnittlich 14.4 ng/ml (6.6-22.3 ng/ml). Diese Studie ist gut vergleichbar mit den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit. MMP-8 Werte sind demnach im entzündeten Zahnfleisch auffällig erhöht und im therapierten bzw. gesunden Zahnfleisch deutlich niedriger. Aufgrund von verschiedenen Testmethoden sind die Ergebnisse unterschiedlich zu bewerten, da jeder Test seinen eigenen Detektionsbereich enthält.

Für einen Einsatz von MMP-8 Proben bei Patienten mit Implantaten spricht, dass in der Kontroll-Gruppe alle Werte unter der Nachweisgrenze lagen. Zu diskutieren wäre der ungleichmässige Verlauf der MMP-8 Konzentration während der 6 Wochen in Bezug auf die Unterkieferhälfte sowie innerhalb der Periimplantitis-Gruppe (siehe Abb. 5, Abb. 10).

Die tieferen MMP-8 Werte könnten auf die fehlenden Ligaturen zurückzuführen sein, mit der Annahme, dass dabei der Entzündungsprozess der Periimplantitis sowie die MMP-8 Produktion stagniert oder sich verlangsamt. Andere mögliche Ursachen für niedrige MMP-8 Werte könnten Kontamination mit Speichel, Schwankungen im Tagesverlauf oder die gewählte Entnahmestelle sein.

In einer Studie bei Patienten mit Parodontitis/Gingivitis wurden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe MMP-8 Werte mittels ELISA getestet. Die Ergebnisse zeigten klar, dass erhöhte MMP-8 Resultate mit dem klinischen Bild der Parodontitis/Gingivitis korrelieren¹⁵⁶. Obwohl die absoluten MMP-8 Werte anderer Studien mit dieser Arbeit nicht direkt vergleichbar sind, sind die relativen Ergebnisse ähnlich. Wie in dieser Studie sind die Werte der Kontroll-Gruppen (95.2 ± 70.2 ng/ml) deutlich niedriger als die der Periimplantitis-Gruppen (428.6 ± 432.4 ng/ml). Die unterschiedlichen Werte könnten auf die verschiedenen Hersteller der ELISA-Tests zurückzuführen sein oder auf die Tierart (Mensch vs. Mini-pig).

4.3 Fazit

Ziel dieser Studie war die Untersuchung, wie peri-implantäre Seidenligaturen das umliegende Weich- und Hartgewebe beeinflussen. Die gesetzten Implantate zeigten trotz Entzündung hohe Osseointegrationswerte. Die radiologischen Ergebnisse zeigten, dass makroskopisch gesund aussehendes Zahnfleisch lytische Prozesse am Knochen nicht ausschliesst. Wie auch in der Literatur beschrieben, führten in dieser Studie die Ligaturen erfolgreich zu makroskopisch sowie mikroskopisch sichtbarer Periimplantitis und zu Knochenabbau. Dieses Prinzip scheint eine bewährte Methode zu sein, Periimplantitis zu induzieren.

Die MMP-8 Messung stellt eine erfolgsversprechende Methode zur Erkennung einer subklinischen Periimplantitis dar, die nach genauerer Testung in der Klinik einsetzbar wäre um möglichst frühzeitig Implantatverlust zu erkennen und so diesem vorzubeugen. Dazu wäre eine Studie zu empfehlen, in der die MMP-8 Konzentration zusätzlich vor einer Zahnextraktion gemessen wird um den physiologischen Verlauf verfolgen und vergleichen zu können. Um die Resultate dieser Studie zu bestätigen, wäre eine Studie mit grösserer Tieranzahl und längerer Dauer notwendig.

Um mit der Klinik direkt vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, wäre eine ähnliche Studie empfehlenswert, bei der die Implantate nicht nur während einer Periimplantitis sondern auch unter Belastung getestet werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Prosthodontics Ao: The Glossary of Prosthodontic Terms. J Prosthet Dent 94, 2005.
2. Reitemeier B: Einführung in die Zahnmedizin, Georg Thieme Verlag, 2006.
3. Gay I, Tran D, Weltman R, et al: Role of supportive maintenance therapy on implant survival: a university-based 17 years retrospective analysis. International journal of dental hygiene, 2015.
4. Gutwald R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R: Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie: für Studium und Beruf; mit 71 Tabellen, Deutscher Ärzteverlag, 2010.
5. Schwenzer N: Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde: Allgemeine Chirurgie: 59 Tabellen/hrsg. von Norbert Schwenzer und Michael Ehrenfeld. Mit Beitr. von Arzu Agildere, Georg Thieme Verlag, 2000.
6. Howe M-S: Implant maintenance treatment and peri-implant health. Evidence-based dentistry 18:8-10, 2017.
7. Oh T-J, Yoon J, Misch CE, et al: The causes of early implant bone loss: myth or science? Journal of periodontology 73:322-333, 2002.
8. Chou I, Lee SY, Jiang CP: Effects of implant neck design on primary stability and overload in a type IV mandibular bone. International journal for numerical methods in biomedical engineering 30:1223-1237, 2014.
9. Jemt T, Karouni M, Abitbol J, et al: A retrospective study on 1592 consecutively performed operations in one private referral clinic. Part II: Peri-implantitis and implant failures. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2017.
10. Larsson L, Decker A, Nibali L, et al: Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. Journal of dental research 95:255-266, 2016.
11. Bousquet P, Ansermino H, Canal P, et al: Growth and dental implants: assessment and prevention of the long-term aesthetic risk. L'Orthodontie française 87:321, 2016.
12. Monje A, Aranda L, Diaz K, et al: Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of dental research:0022034515622432, 2015.
13. Ackermann KL, Koeck B: Implantologie, Elsevier, Urban&FischerVerlag, 2005.
14. ECDI: Implantataufbau. The European Centers for Dental Implantology (<http://zahnimplantate.com/implantate/implantat-aufbau.html>), 05 Jun 2017.
15. Binon PP: Implants and components: entering the new millennium. The International journal of oral & maxillofacial implants 15:76, 2000.
16. Aspenberg P, Anttila A, Kontinen YT, et al: Benign response to particles of diamond and SiC: bone chamber studies of new joint replacement coating materials in rabbits. Biomaterials 17:807-812, 1996.
17. Giavaresi G, Ambrosio L, Battiston GA, et al: Histomorphometric, ultrastructural and microhardness evaluation of the osseointegration of a nanostructured titanium oxide coating by metal-organic chemical vapour deposition: an in vivo study. Biomaterials 25:5583-5591, 2004.
18. Giavaresi G, Giardino R, Ambrosio L, et al: In vitro biocompatibility of titanium oxide for prosthetic devices nanostructured by low pressure metal-organic chemical vapor deposition. The International journal of artificial organs 26:774-780, 2003.
19. Hendry JA, Pilliar RM: The fretting corrosion resistance of PVD surface-modified orthopedic implant alloys. Journal of biomedical materials research 58:156-166, 2001.

20. Wisbey A, Gregson P, Tuke M: Application of PVD TiN coating to Co-Cr-Mo based surgical implants. *Biomaterials* 8:477-480, 1987.
21. Noack N, Willer J, Hoffmann J: Long-term results after placement of dental implants: longitudinal study of 1,964 implants over 16 years. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 14:748-758, 1999.
22. Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, et al: Implant materials, designs, and surface topographies: Their effect on osseointegration. A literature review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 15:675-690, 2000.
23. Albrektsson T, Wennerberg, A.: Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 17, 2004.
24. Carlsson L, Röstlund T, Albrektsson B, et al: Osseointegration of titanium implants. *Acta Orthopaedica* 57:285-289, 1986.
25. Frandsen PA, Christoffersen H, Madsen T: Holding power of different screws in the femoral head: a study in human cadaver hips. *Acta Orthopaedica* 55:349-351, 1984.
26. Ivanoff C-J, Sennerby L, Johansson C, et al: Influence of implant diameters on the integration of screw implants: an experimental study in rabbits. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 26:141-148, 1997.
27. Strong J, Misch C, Bidez M, et al: Functional surface area: thread-form parameter optimization for implant body design. *Compend Contin Educ Dent* 19:4-9, 1998.
28. Thakur AJ: *Elements of Fracture Fixation*, Elsevier Health Sciences, 2012.
29. Breme J, Steinhäuser E, Paulus G: Commercially pure titanium Steinhäuser plate-screw system for maxillofacial surgery. *Biomaterials* 9:310-313, 1988.
30. Browne M, Gregson P: Effect of mechanical surface pretreatment on metal ion release. *Biomaterials* 21:385-392, 2000.
31. Brune D, Evje D, Melsom S: Corrosion of gold alloys and titanium in artificial saliva. *European Journal of Oral Sciences* 90:168-171, 1982.
32. Rae T: A study on the effects of particulate metals of orthopaedic interest on murine macrophages in vitro. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 57:444-450, 1975.
33. Lalor P, Revell P, Gray A, et al: Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 73:25-28, 1991.
34. Peters MS, Schroeter AL, Hale HM, et al: Pacemaker contact sensitivity. *Contact dermatitis* 11:214-218, 1984.
35. Steinemann SG: *Titanium: Science and Technology*; Proceedings of the 5th International Conference on Titanium, München 1984, Eds. G. Lütjering, U. Zwicker, W. Bunk, 2 (1985), 1373-1379., *Dt. Ges. für Metallkunde.*, 1985.
36. Schenk RK, Buser D: Osseointegration: a reality. *Periodontology* 2000 17:22-35, 1998.
37. Textor M, Sittig C, Wieland M, et al: Oberflächen von Titanimplantaten: Chemische und topographische Eigenschaften und deren Einfluss auf das biologische Verhalten, in *Osteologie*, Vol, 1999, pp 9-10.
38. Sittig CE: Charakterisierung der Oxidschichten auf Titan und Titanlegierungen sowie deren Reaktionen in Kontakt mit biologisch relevanten Modellösungen. *Diss. Naturwiss. ETH Zürich*, Nr. 12657, 1998. Ref.: ND Spencer; Korref.: M. Textor; Korref.: P.-H. Vallotton, 1998.
39. Sernetz F: *d. Quintessenz Zahntech* 21:5, 1995.

40. Bagno A, Di Bello C: Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *Journal of materials science: materials in medicine* 15:935-949, 2004.
41. Buser D, Schenk R, Steinemann S, et al: Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *Journal of biomedical materials research* 25:889-902, 1991.
42. Wan Y, Wang Y, Liu Z, et al: Adhesion and proliferation of OCT-1 osteoblast-like cells on micro- and nano-scale topography structured poly(L-lactide). *Biomaterials* 26:4453-4459, 2005.
43. Albrektsson T, Berglundh T, Lindhe J, et al: Osseointegration: Historic background and current concepts. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*:809-820, 2003.
44. Park JY, Davies JE: Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clinical oral implants research* 11:530-539, 2000.
45. Park JY, Gemmell CH, Davies JE: Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. *Biomaterials* 22:2671-2682, 2001.
46. Soskolne WA, Cohen S, Shapira L, et al: The effect of titanium surface roughness on the adhesion of monocytes and their secretion of TNF- α and PGE2. *Clinical oral implants research* 13:86-93, 2002.
47. Novaes Jr AB, Souza S, de Oliveira PT, et al: Histomorphometric analysis of the bone-implant contact obtained with 4 different implant surface treatments placed side by side in the dog mandible. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 17:377-383, 2001.
48. NASA: It's a Small, Small World: NASA Nanotechnology, ASK OCE. National Aeronautics Space Administration (https://appel.nasa.gov/2010/02/26/ao_1-8_f_small-html/), 10 May 2017.
49. Mendonca G, Mendonca DB, Aragao FJ, et al: Advancing dental implant surface technology--from micron- to nanotopography. *Biomaterials* 29:3822-3835, 2008.
50. Brunette D: The effects of implant surface topography on the behavior of cells. *INT J ORAL MAXILLOFAC IMPLANTS* 3:231-246, 1988.
51. Cavalcanti-Adam EA, Volberg T, Micoulet A, et al: Cell spreading and focal adhesion dynamics are regulated by spacing of integrin ligands. *Biophys J* 92:2964-2974, 2007.
52. Davies JE: Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. *Biomaterials* 28:5058-5067, 2007.
53. Morra M, Cassinelli C, Bruzzone G, et al: Surface chemistry effects of topographic modification of titanium dental implant surfaces: 1. Surface analysis. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 18:40-45, 2002.
54. Ogawa T, Nishimura I: Genes differentially expressed in titanium implant healing. *J Dent Res* 85:566-570, 2006.
55. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, et al: High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mater Res A* 74:49-58, 2005.
56. Webster TJ, Hellenmeyer EL, Price RL: Increased osteoblast functions on theta + delta nanofiber alumina. *Biomaterials* 26:953-960, 2005.
57. Schwartz Z, Nasazky E, Boyan BD: Surface microtopography regulates osteointegration: the role of implant surface microtopography in osteointegration. *Alpha Omegan* 98:9-19, 2005.
58. Buser D, Broggini N, Wieland M, et al: Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *Journal of dental research* 83:529-533, 2004.

59. Balasundaram G, Sato M, Webster TJ: Using hydroxyapatite nanoparticles and decreased crystallinity to promote osteoblast adhesion similar to functionalizing with RGD. *Biomaterials* 27:2798-2805, 2006.
60. Brånemark P, Hansson B, Adell R, et al: Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery Supplementum* 16:1, 1977.
61. Zarb GA, Albrektsson T, Brånemark P-I: Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry, Quintessence, 1985.
62. Albrektsson T, Johansson C: Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal* 10:S96-S101, 2001.
63. Schroeder A, Pohler O, Sutter F: Gewebsreaktion auf ein titan-hohlzylinderimplantat mit titan-spritzschichtoberfläche. *Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 86:3-27, 1976.
64. Wilson-Hench J: Osteoinduction. *Progress in biomedical engineering* 4:29, 1987.
65. Davies JE: Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 67:932-949, 2003.
66. Colnot C, Romero D, Huang S, et al: Molecular analysis of healing at a bone-implant interface. *Journal of dental research* 86:862-867, 2007.
67. Frost H: The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part I. *Clinical orthopaedics and related research* 248:283-293, 1989.
68. Frost H: The Biology of Fracture Healing: An Overview for Clinicians. Part II. *Clinical orthopaedics and related research* 248:294-309, 1989.
69. Davies J: Mechanisms of endosseous integration. *The International journal of prosthodontics* 11:391-401, 1997.
70. Franchi M, Fini M, Martini D, et al: Biological fixation of endosseous implants. *Micron* 36:665-671, 2005.
71. Gailit J, Clark RA: Wound repair in the context of extracellular matrix. *Current opinion in cell biology* 6:717-725, 1994.
72. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, et al: Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 23:844-854, 2007.
73. Wennerberg A, Albrektsson T: Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 20 Suppl 4:172-184, 2009.
74. Simon Z, Watson PA: Biomimetic dental implants-new ways to enhance osseointegration. *Journal-Canadian Dental Association* 68:286-289, 2002.
75. Gradinger R, Gollwitzer H: *Ossäre Integration*, Springer, 2006.
76. Rozé J, Hoornaert A, Layrolle P: Correlation between primary stability and bone healing of surface treated titanium implants in the femoral epiphyses of rabbits. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 25:1941-1951, 2014.
77. Adell R, Lekholm U, Rockler B, et al: A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International journal of oral surgery* 10:387-416, 1981.
78. Futami T, Fujii N, Ohnishi H, et al: Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bone-titanium interface. *Journal of periodontology* 71:287-298, 2000.
79. Meyer U, Joos U, Mythili J, et al: Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants. *Biomaterials* 25:1959-1967, 2004.

80. Pilliar R, Lee J, Maniopoulos C: Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous-surfaced implants. *Clinical orthopaedics and related research* 208:108-113, 1986.
81. Søballe K, Hansen ES, B-Rasmussen H, et al: Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions. *Journal of Orthopaedic Research* 10:285-299, 1992.
82. Wagner W, Al-Nawas B: Implantatmaterialien und Konstruktionsprinzipien der Implantate aus chirurgischer Sicht. *Praxis der Zahnheilkunde* Bd 13, 2004.
83. Sander FGS, N.; Ehrenfeld, M.: *Kieferorthopädie* (ed 2). Stuttgart, Thieme Verlag KG, 2011.
84. He J, Zhao B, Deng C, et al: Assessment of implant cumulative survival rates in sites with different bone density and related prognostic factors: an 8-year retrospective study of 2,684 implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 30, 2015.
85. Lin A, Wang CJ, Kelly J, et al: The role of titanium implant surface modification with hydroxyapatite nanoparticles in progressive early bone-implant fixation in vivo. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 24, 2009.
86. Shibata Y, Tanimoto Y: A review of improved fixation methods for dental implants. Part I: Surface optimization for rapid osseointegration. *Journal of prosthodontic research* 59:20-33, 2015.
87. Heinemann F, Hasan I, Bourauel C, et al: Bone stability around dental implants: Treatment related factors. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger* 199:3-8, 2015.
88. Tjellström A: Osseointegrated systems and their application in the head and neck. *Adv Otolaryngol Head Neck Surg* 3:39-70, 1989.
89. Glauser R, Meredith N: Diagnostische Möglichkeiten zur evaluation der Implantatstabilität. *Implantologie* 9:147-160, 2001.
90. Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Wichmann M, et al: Expression of interleukin 1-beta, transforming growth factor beta-1, and vascular endothelial growth factor in soft tissue over the implant before uncovering. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 101:565-571, 2006.
91. Berglundh T, Gotfredsen K, Zitzmann N, et al: Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface roughness: an experimental study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* 18:655-661, 2007.
92. Dear, Doctor, Inc.: Staging Surgery In Implant Dentistry. (<http://www.deardocor.com/inside-the-magazine/issue-12/staging-surgery-in-implant-dentistry/>), 20 Jan 2017.
93. Bauman GR, Rapley JW, Hallmon WW, et al: The peri-implant sulcus. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 8, 1993.
94. Listgarten M, Buser D, Steinemann S, et al: Light and transmission electron microscopy of the intact interfaces between non-submerged titanium-coated epoxy resin implants and bone or gingiva. *Journal of Dental Research* 71:364-371, 1992.
95. Donath K: Pathogenesis of bony pocket formation around dental implants. *The Journal of the Dental Association of South Africa= Die Tydskrif van die Tandheelkundige Vereniging van Suid-Afrika* 47:204-208, 1992.
96. Davis DM, Packer ME, Watson RM: Maintenance requirements of implant-supported fixed prostheses opposed by implant-supported fixed prostheses, natural teeth, or complete dentures: a 5-year retrospective study. *International Journal of Prosthodontics* 16, 2003.

97. Sclar AG, Kannikal J, Ferreira CF, et al: Treatment planning and surgical considerations in implant therapy for patients with agenesis, oligodontia, and ectodermal dysplasia: review and case presentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67:2-12, 2009.
98. Buser D, Weber HP, Donath K, et al: Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs. *Journal of periodontology* 63:225-235, 1992.
99. Joda T. Parodontitis und Periimplantitis–Die Herausforderungen in der Nachsorge–Teil 3 (http://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/implantologie/story/parodontitis-und-periimplantitis--die-herausforderungen-in-der-nachsorge--teil-3__3916.html), 20 Jan 2017.
100. Lindhe J, Meyle J: Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology* 35:282-285, 2008.
101. Rosen P, Clem D, Cochran D, et al: Peri-implant mucositis and peri-implantitis: a current understanding of their diagnoses and clinical implications. *J periodontol* 84:436-443, 2013.
102. Berglundh T, Persson L, Klinge B: A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *Journal of clinical periodontology* 29:197-212, 2002.
103. Pontoriero R, Tonelli M, Carnevale G, et al: Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical oral implants research* 5:254-259, 1994.
104. Zitzmann N, Berglundh T, Marinello C, et al: Experimental peri-implant mucositis in man. *Journal of clinical periodontology* 28:517-523, 2001.
105. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, et al: Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants,(II). Etiopathogenesis. *European journal of oral sciences* 106:721-764, 1998.
106. Seegenschmiedt M: Nichtmaligne Erkrankungen, in *Strahlentherapie*, Vol Springer, 2006, pp 771-849.
107. Khammissa R, Feller L, Meyerov R, et al: Peri-implant mucositis and peri-implantitis: clinical and histopathological characteristics and treatment. *SADJ: journal of the South African Dental Association= tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging* 67:122, 124-126, 2012.
108. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, et al: Nine-to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *Journal of clinical periodontology* 33:296-301, 2006.
109. Zitzmann NU, Berglundh T: Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology* 35:286-291, 2008.
110. Sanz M, Chapple IL: Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *Journal of clinical periodontology* 39:202-206, 2012.
111. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Claffey N: Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *Journal of Clinical Periodontology* 35:305-315, 2008.
112. del Amo FS-L, e Almeida RF, Cicciù M, et al: The 1st Baltic Osseointegration Academy and Lithuanian University of Health Sciences Consensus Conference 2016. Summary and Consensus Statements: Group III-Peri-Implantitis Treatment. *Journal of oral & maxillofacial research* 7, 2016.

113. Albrektsson T, Isidor F: CONSENSUS REPORT OF SESSION-IV. Carol Stream, Quintessence Publ Co Inc, 1994.
114. Fürst MM, Salvi GE, Lang NP, et al: Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clinical oral implants research* 18:501-508, 2007.
115. Salvi GE, Persson GR, Heitz-Mayfield LJ, et al: Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clinical oral implants research* 18:281-285, 2007.
116. Socransky SS, Haffajee AD: Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000 38:135-187, 2005.
117. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, et al: Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clinical oral implants research* 23:182-190, 2012.
118. Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MAP, et al: Risk indicators for Peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clinical oral implants research*, 2016.
119. Albrektsson TO, Johansson CB, Sennerby L: Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontology* 2000 4:58-73, 1994.
120. Canullo L, Tallarico M, Radovanovic S, et al: Distinguishing predictive profiles for patient-based risk assessment and diagnostics of plaque induced, surgically and prosthetically triggered peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 2015.
121. Lang NP, Berglundh T: Periimplant diseases: where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology* 38:178-181, 2011.
122. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, et al: The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clinical oral implants research* 2:81-90, 1991.
123. Jansen VK, Conrads G, Richter E-J: Microbial leakage and marginal fit of the implant-abutment interface. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 12, 1997.
124. Quirynen M, Van Steenberghe D: Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study. *Clinical Oral Implants Research* 4:158-161, 1993.
125. Bormann K-H, Stühmer C, Z'Graggen M, et al: IL-1 polymorphism and periimplantitis. A literature review. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia/SSO* 120:510-520, 2009.
126. Badillo-Perona V, Cano-Sanchez J, Campo-Trapero J, et al: Peri-implant bone mechanobiology. Review of the literature. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*:e677-e681, 2011.
127. Wilson V: An insight into peri-implantitis: a systematic literature review. *Primary dental journal* 2:69-73, 2013.
128. Zeza B, Piloni A: Peri-implant mucositis treatments in humans: a systematic review. *Annali di stomatologia* 3:83-89, 2012.
129. Duarte PM, Tezolin KR, Figueiredo LC, et al: Microbial profile of ligature-induced periodontitis in rats. *archives of oral biology* 55:142-147, 2010.
130. Rovin S, Costich ER, Gordon HA: The influence of bacteria and irritation in the initiation of periodontal disease in germfree and conventional rats. *Journal of periodontal research* 1:193-203, 1966.

131. Vo N, Trang N, Hao J, et al: Ligature induced peri-implantitis: tissue destruction and inflammatory progression in a murine model. *Clinical Oral Implants Research*, 2016.
132. Hickey JS, O'Neal RB, Scheidt MJ, et al: Microbiologic characterization of ligature-induced peri-implantitis in the microswine model. *J Periodontol* 62:548-553, 1991.
133. Mombelli A, Lang NP: The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontology* 2000 17:63-76, 1998.
134. Armitage GC: Periodontal diseases: diagnosis. *Annals of periodontology/the American Academy of Periodontology* 1:37, 1996.
135. Armitage GC: The complete periodontal examination. *Periodontology* 2000 34:22-33, 2004.
136. Lang NP, Wilson TG, Corbet EF: Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment Note. *Clinical oral implants research* 11:146-155, 2000.
137. Mombelli A: Prevention and therapy of peri-implant infections, *Proceedings, Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant Dentistry*, 1999 (available from Quintessence)
138. Froum SJ, Rosen PS: A proposed classification for peri-implantitis. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 32:533, 2012.
139. Aboyoussef H, Carter C, Jandinski JJ, et al: Detection of Prostaglandin E. 2000.
140. Arakawa H, Uehara J, Hara ES, et al: Matrix metalloproteinase-8 is the major potential collagenase in active peri-implantitis. *J Prosthodont Res* 56:249-255, 2012.
141. Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, et al: Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clinical oral implants research* 13:470-476, 2002.
142. Mäntylä P, Kinane D, Luoto H, et al: MMP (matrix metalloproteinase)-8 in monitoring periodontal health and disease from gingival crevicular fluid (GCF). *J Clin Periodontol* 27:97, 2000.
143. Olofsson A, Matsson L, Kinnby B: Plasminogen activating capacity in gingival fluid from deteriorating and stable periodontal pockets. *Journal of periodontal research* 37:60-65, 2002.
144. Schmid B, Spicher I, Schmid J, et al: Plasminogen activator in human gingival tissue adjacent to dental implants. *Clinical oral implants research* 3:85-89, 1992.
145. Sulkala M, Tervahartiala T, Sorsa T, et al: Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) is the major collagenase in human dentin. *Archives of Oral Biology* 52:121-127, 2007.
146. Hellwege KD: *Die Praxis der zahnmedizinischen Prophylaxe*. Heidelberg: Hüthig, 1996.
147. Pereda MP, Ledda MF, Goldberg V, et al: High Levels of Matrix Metalloproteinases Regulate Proliferation and Hormone Secretion in Pituitary Cells 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85:263-269, 2000.
148. Thraill K, Cockrell G, Simpson P, et al: Physiological matrix metalloproteinase (MMP) concentrations: comparison of serum and plasma specimens. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 44:503-504, 2006.
149. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C: Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontology* 2000 31:77-104, 2003.

150. Kivelä-Rajamäki M, Maisi P, Srinivas R, et al: Levels and molecular forms of MMP-7 (matrilysin-1) and MMP-8 (collagenase-2) in diseased human peri-implant sulcular fluid. *Journal of periodontal research* 38:583-590, 2003.
151. Kivelä-Rajamäki MJ, Teronen OP, Maisi P, et al: Laminin-5 γ 2-chain and collagenase-2 (MMP-8) in human peri-implant sulcular fluid. *Clinical oral implants research* 14:158-165, 2003.
152. Sorsa T, Hernández M, Leppilähti J, et al: Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods. *Oral Diseases* 16:39-45, 2010.
153. Choi DH, Moon IS, Choi BK, et al: Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *Journal of periodontal research* 39:20-26, 2004.
154. Granfeldt FR: Surgical treatment of peri-implantitis and its effects on Matrix MetalloProteinase 8 (MMP-8) levels. 2010.
155. Gursoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, et al: Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 37:487-493, 2010.
156. Rai B, Kharb S, Jain R, et al: Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *Journal of oral science* 50:53-56, 2008.
157. Takahashi I, Nishimura M, Onodera K, et al: Expression of MMP-8 and MMP-13 genes in the periodontal ligament during tooth movement in rats. *Journal of Dental Research* 82:646-651, 2003.
158. Wahlgren J, Maisi P, Sorsa T, et al: Expression and induction of collagenases (MMP-8 and -13) in plasma cells associated with bone-destructive lesions. *The Journal of pathology* 194:217-224, 2001.
159. Sculean A, Chappuis V, Cosgarea R: Coverage of mucosal recessions at dental implants. *Periodontology 2000* 73:134-140, 2017.
160. Aghaloo TL, Moy PK: Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 22, 2007.
161. Charalampakis G, Belibasakis GN: Microbiome of peri-implant infections: lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses. *Virulence* 6:183-187, 2015.
162. John V, Shin D, Marlow A, et al: Peri-Implant Bone Loss and Peri-Implantitis: A Report of Three Cases and Review of the Literature. *Case Reports in Dentistry* 2016, 2016.
163. Zitzmann N, Berglundh T, Ericsson I, et al: b. *Journal of Clinical Periodontology* 31:845-849, 2004.
164. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV: Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 5:21-41, 2012.
165. Herring SW, Li Y, Liu Y, et al: Oral Biology and Dental Models, in McNulty PA, Dayan AD, Ganderuo N-C, et al (eds): *The minipig in biomedical research* (ed 1), Vol Taylor & Francis Group, LLC, 2012, pp 511-536.
166. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, et al: Interspecies Differences in Bone Composition, Density, and Quality: Potential Implications for in vivo Bone Research 1. *Endocrinology* 139:663-670, 1998.
167. Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Kessler P, et al: Bone regeneration in osseous defects using a resorbable nanoparticulate hydroxyapatite. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 63:1626-1633, 2005.

168. Ma JL, Pan JL, Tan BS, et al: Determination of critical size defect of minipig mandible. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine* 3:615-622, 2009.
169. Rohner D, Meng C, Hutmacher D, et al: Bone response to unloaded titanium implants in the fibula, iliac crest, and scapula: an animal study in the Yorkshire pig. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 32:383-389, 2003.
170. Rohner D, Tay A, Meng CS, et al: Interface of unloaded titanium implants in the iliac crest, fibula, and scapula: A histomorphometric and biomechanical study in the pig. 2004.
171. Wang S, Liu Y, Fang D, et al: The miniature pig: a useful large animal model for dental and orofacial research. *Oral diseases* 13:530-537, 2007.
172. Swindle MM, Smith AC, Laber-Laird K, et al: Swine in biomedical research: management and models. *ILAR Journal* 36:1-5, 1994.
173. Salou L, Hoornaert A, Louarn G, et al: Enhanced osseointegration of titanium implants with nanostructured surfaces: an experimental study in rabbits. *Acta biomaterialia* 11:494-502, 2015.
174. Vayron R, Soffer E, Anagnostou F, et al: Ultrasonic evaluation of dental implant osseointegration. *Journal of biomechanics* 47:3562-3568, 2014.
175. Molon RS, Morais-Camilo JAND, Verzola MHA, et al: Impact of diabetes mellitus and metabolic control on bone healing around osseointegrated implants: removal torque and histomorphometric analysis in rats. *Clinical oral implants research* 24:831-837, 2013.
176. Pirih FQ, Hiyari S, Barroso AD, et al: Ligature-induced peri-implantitis in mice. *Journal of periodontal research* 50:519-524, 2015.
177. Franchi M, Bacchelli B, Giavaresi G, et al: Influence of different implant surfaces on peri-implant osteogenesis: histomorphometric analysis in sheep. *Journal of periodontology* 78:879-888, 2007.
178. Sartoretto SC, Uzeda MJ, Miguel FB, et al: Sheep as an experimental model for biomaterial implant evaluation. *Acta ortopedica brasileira* 24:262-266, 2016.
179. Trisi P, Berardini M, Falco A, et al: Insufficient irrigation induces peri-implant bone resorption: an in vivo histologic analysis in sheep. *Clinical oral implants research* 25:696-701, 2014.
180. Büchter A, Kleinheinz J, Joos U, et al: Primary implant stability with different bone surgery techniques. An in vitro study of the mandible of the minipig. *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie: MKG* 7:351-355, 2003.
181. Jensen SS, Yeo A, Dard M, et al: Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects: a histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 18:752-760, 2007.
182. Markwardt J, Sembdner P, Lesche R, et al: Experimental findings on customized mandibular implants in Gottingen minipigs - a pilot study. *Int J Surg* 12:60-66, 2014.
183. Huang B, Piao M, Zhang L, et al: Ligature-induced peri-implant infection in crestal and subcrestal implants: a clinical and radiographic study in dogs. *PeerJ* 3:e1139, 2015.
184. Park SY, Kim KH, Rhee SH, et al: An immediate peri-implantitis induction model to study regenerative peri-implantitis treatments. *Clinical oral implants research* 28:36-42, 2017.
185. Oortgiesen DA, Meijer GJ, de Vries RB, et al: Animal models for the evaluation of tissue engineering constructs, in *Tissue Engineering*, Vol Springer, 2011, pp 131-154.

186. Stübinger S, Dard M: The rabbit as experimental model for research in implant dentistry and related tissue regeneration. *Journal of Investigative Surgery* 26:266-282, 2013.
187. Drechsler AM: Der Einfluss von unterschiedlichen Oberflächenbeschichtungen auf das Osseointegrationsverhalten von Polyetheretherketon-(PEEK) und karbonfaserverstärkten PEEK-Implantaten: eine in vivo Studie im Schafmodell. 2015.
188. Grotthoff AS: Der Einfluss von Implantatgeometrie und Implantatoberfläche auf den Implantat-Knochen-Verbund: Eine vergleichende Analyse im Schafsmodell. 2012.
189. Solecki A: Der Einfluss der Hydrophilie auf das Osseointegrationsverhalten von Dentalimplantaten. Departement für Pferde der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, 2016.
190. Oz HS, Puleo DA: Animal models for periodontal disease. *BioMed Research International* 2011, 2011.
191. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, et al: Spontaneous progression of peri-implantitis at different types of implants. An experimental study in dogs. I: clinical and radiographic observations. *Clinical oral implants research* 19:997-1002, 2008.
192. Gahlert M, Roehling S, Sprecher CM, et al: In vivo performance of zirconia and titanium implants: a histomorphometric study in mini pig maxillae. *Clin Oral Implants Res* 23:281-286, 2012.
193. Gottlow J, Dard M, Kjellson F, et al: Evaluation of a new titanium-zirconium dental implant: a biomechanical and histological comparative study in the mini pig. *Clin Implant Dent Relat Res* 14:538-545, 2012.
194. Schwarz F, Ferrari D, Herten M, et al: Effects of surface hydrophilicity and microtopography on early stages of soft and hard tissue integration at non-submerged titanium implants: an immunohistochemical study in dogs. *Journal of periodontology* 78:2171-2184, 2007.
195. Faggion CM, Schmitter M, Tu Y-K: Assessment of replication of research evidence from animals to humans in studies on peri-implantitis therapy. *Journal of dentistry* 37:737-747, 2009.
196. Renvert S, Polyzois I, Maguire R: Re-osseointegration on previously contaminated surfaces: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 20:216-227, 2009.
197. Kimmel DB, Jee W: A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. *The Anatomical Record* 203:31-45, 1982.
198. Laiblin C, Jaeschke G: Klinisch-chemische Untersuchungen des Knochen- und Muskelstoffwechsels unter Belastung beim Gottinger Miniaturschwein--eine experimentelle Studie. *Berliner und Munchener tierärztliche Wochenschrift*, 1979.
199. Pearce A, Richards R, Milz S, et al: Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater* 13:1-10, 2007.
200. Albouy JP, Abrahamsson I, Berglundh T: Spontaneous progression of experimental peri-implantitis at implants with different surface characteristics: an experimental study in dogs. *Journal of clinical periodontology* 39:182-187, 2012.
201. von Engelhardt W, Breves G, Diener M, et al: Physiologie der Haustiere, Georg Thieme Verlag, 2015.

202. Fejerskov O, Kidd E: Dental caries: the disease and its clinical management, John Wiley & Sons, 2009.
203. Lavy E, Goldberger D, Friedman M, et al: pH values and mineral content of saliva in different breeds of dogs. *Israel Journal of Veterinary Medicine* 67:244-248, 2012.
204. Adler CJ, Dobney K, Weyrich LS, et al: Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nature genetics* 45:450-455, 2013.
205. Lewis AJ, Southern LL: Swine nutrition, CRC press, 2000.
206. Davis IJ, Wallis C, Deusch O, et al: A cross-sectional survey of bacterial species in plaque from client owned dogs with healthy gingiva, gingivitis or mild periodontitis. *PloS one* 8:e83158, 2013.
207. Charalampakis G, Abrahamsson I, Carcuac O, et al: Microbiota in experimental periodontitis and peri-implantitis in dogs. *Clinical oral implants research* 25:1094-1098, 2014.
208. Becker ST, Dörfer C, Graetz C, et al: A pilot study: microbiological conditions of the oral cavity in minipigs for peri-implantitis models. *Laboratory animals* 45:179-183, 2011.
209. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP: Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology* 2000 53:167-181, 2010.
210. Heydenrijk K, Meijer HJ, van der Reijden WA, et al: Microbiota around root-form endosseous implants: a review of the literature. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 17, 2002.
211. Haffajee A, Japlit M, Bogren A, et al: Differences in the subgingival microbiota of Swedish and USA subjects who were periodontally healthy or exhibited minimal periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 32:33-39, 2005.
212. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE: Animal models for periodontal regeneration and peri-implant responses. *Periodontology* 2000 68:66-82, 2015.
213. Mombelli A, Décaillet F: The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *Journal of clinical periodontology* 38:203-213, 2011.
214. Mombelli A, Oosten M, Schürch E, et al: The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Molecular Oral Microbiology* 2:145-151, 1987.
215. Serino G, Turri A: Extent and location of bone loss at dental implants in patients with peri-implantitis. *Journal of biomechanics* 44:267-271, 2011.
216. Tillmanns HW, Hermann JS, Tiffée JC, et al: Evaluation of three different dental implants in ligature-induced peri-implantitis in the beagle dog. Part II. Histology and microbiology. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 13:59-68, 1998.
217. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, et al: Implant surface characteristics influence the outcome of treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 38:58-64, 2011.
218. Battula S, Lee JW, Wen HB, et al: Evaluation of Different Implant Designs in a Ligature-Induced Peri-implantitis Model: A Canine Study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 30, 2015.
219. Grunder U, Hürzeler MB, Schüpbach P, et al: *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 8:282-282, 1993.
220. Hayek RR, Araújo NS, Gioso MA, et al: Comparative study between the effects of photodynamic therapy and conventional therapy on microbial reduction in

- ligature-induced peri-implantitis in dogs. *Journal of periodontology* 76:1275-1281, 2005.
221. Machado M, Stefani C, Sallum E, et al: Treatment of ligature-induced peri-implantitis defects by regenerative procedures: a clinical study in dogs. *Journal of Oral Science* 41:181-185, 1999.
222. Martins O, Ramos JC, Baptista IP, et al: The dog as a model for peri-implantitis. A review. *Journal of Investigative Surgery* 27:50-56, 2014.
223. Singh G, O'Neal RB, Brennan WA, et al: Surgical treatment of induced peri-implantitis in the micro pig: clinical and histological analysis. *J Periodontol* 64:984-989, 1993.
224. Stadlinger B, Hennig M, Eckelt U, et al: Comparison of zirconia and titanium implants after a short healing period. A pilot study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39:585-592, 2010.
225. Saulacic N, Bosshardt DD, Bornstein MM, et al: Bone Apposition to a Titanium-Zirconium Alloy Implant, as Compared to Two Other Titanium-Containing Implants. *European Cells & Materials* 23:273-288, 2012.
226. Linares A, Mardas N, Dard M, et al: Effect of immediate or delayed loading following immediate placement of implants with a modified surface. *Clin Oral Implants Res* 22:38-46, 2011.
227. Madi M, Zakaria O, Ichinose S, et al: Effect of induced periimplantitis on dental implants with and without ultrathin hydroxyapatite coating. *Implant dentistry* 25:39-46, 2016.
228. Lai HC, Zhuang LF, Zhang ZY, et al: Bone apposition around two different sandblasted, large-grit and acid-etched implant surfaces at sites with coronal circumferential defects: an experimental study in dogs. *Clinical oral implants research* 20:247-253, 2009.
229. Elemek E, Almas K: Peri-implantitis: etiology, diagnosis and treatment: an update. *The New York state dental journal* 80:26-32, 2014.
230. Schminke B, Vom Orde F, Gruber R, et al: The pathology of bone tissue during peri-implantitis. *Journal of dental research* 94:354-361, 2015.
231. Schwarz F, Mihatovic I, Golubovic V, et al: Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces. *Journal of clinical periodontology* 41:513-520, 2014.
232. Basegmez C, Yalcin S, Yalcin F, et al: Evaluation of periimplant crevicular fluid prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-8 levels from health to periimplant disease status: a prospective study. *Implant dentistry* 21:306-310, 2012.
233. Thierbach R, Maier K, Sorsa T, et al: Peri-implant sulcus fluid (PISF) matrix metalloproteinase (MMP)-8 levels in peri-implantitis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 10:ZC34, 2016.

6 Abkürzungsverzeichnis

Al	Aluminium
ANOVA	Varianzanalyse
BIC	bone to implant contact (Knochen-Implantat-Kontakt)
BID	bis in die (zweimal täglich)
cm	Zentimeter
Cu	Kupfer
DTI	Dauertropfinfusion
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
h	Stunde
im	intramuskulär
iv	intravenös
kg	Kilogramm
m	männlich
mg	Milligramm
MMP-8	Matrix Metalloproteinase 8
µm	Mikrometer
Nb	Niob
Ni	Nickel
nm	Nanometer
OP	Operation
P1-4	Prämolar 1-4
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
po	per os
SID	semel in die (einmal täglich)
Ta	Tantal
TM	Thommen Medical
V	Vanadium
sog.	sogenannt
w	weiblich
W	Wasserstrahl

7 Anhang

7.1 Tabellen

Tab. 5: Gruppeneinteilung

Ohrmarken-Nr	312577	312088	312547	312310	312550	312578
Tier ID	35.01	35.02	35.03	35.04	35.05	35.06
Geburtsdatum	27.8.2012	14.7.2012	23.8.2012	2.8.2012	24.8.2012	27.8.2012
Ankunft	3.12.2013	3.12.2014	3.12.2015	3.12.2016	3.12.2017	3.12.2018
Gruppe	P	P	P	P	C	C
Zahnextraktion	13.1.2014	13.1.2015	15.1.2014	15.1.2015	20.1.2014	20.1.2015
t0	10.3.2014	10.3.2015	10.3.2016	11.3.2014	11.3.2015	11.3.2016
t42	22.4.2014	22.4.2015	22.4.2016	23.4.2014	23.4.2015	23.4.2016
Gewicht (kg)						
Zahnextraktion	36.2	35.7	35.2	38.2	40.3	39.8
Schlachtung	39.3	36.3	37.8	37.4	39.7	40.3

Nr: Nummer; ID: Identifikation; P: Periimplantitis; C: Kontrolle; t0 = Implantation; t42 = Schlachtung

Tab. 6: Gruppen-/Implantatverteilung

Tier	Lok	Position	Implantat	Gruppe
Projekt ID	Seite	1-4	TM/W	Periimplantitis/Kontrolle
35.01	links	1	W	Periimplantitis
	links	2	W	Periimplantitis
	links	3	W	Periimplantitis
	links	4	W	Periimplantitis
	rechts	1	TM	Periimplantitis
	rechts	2	TM	Periimplantitis
	rechts	3	TM	Periimplantitis
	rechts	4	TM	Periimplantitis
35.02	links	1	TM	Periimplantitis
	links	2	TM	Periimplantitis
	links	3	TM	Periimplantitis
	links	4	TM	Periimplantitis
	rechts	1	W	Periimplantitis
	rechts	2	W	Periimplantitis
	rechts	3	W	Periimplantitis
	rechts	4	W	Periimplantitis
35.03	links	1	TM	Periimplantitis
	links	2	TM	Periimplantitis
	links	3	TM	Periimplantitis
	links	4	TM	Periimplantitis
	rechts	1	W	Periimplantitis
	rechts	2	W	Periimplantitis
	rechts	3	W	Periimplantitis
	rechts	4	W	Periimplantitis

Tier Projekt ID	Lok	Position	Implantat	Gruppe
	Seite	1-4	TM/W	Periimplantitis/Kontrolle
35.04	links	1	W	Periimplantitis
	links	2	W	Periimplantitis
	links	3	W	Periimplantitis
	links	4	W	Periimplantitis
	rechts	1	TM	Periimplantitis
	rechts	2	TM	Periimplantitis
	rechts	3	TM	Periimplantitis
	rechts	4	TM	Periimplantitis
35.05	links	1	W	Kontrolle
	links	2	W	Kontrolle
	links	3	W	Kontrolle
	links	4	W	Kontrolle
	rechts	1	TM	Kontrolle
	rechts	2	TM	Kontrolle
	rechts	3	TM	Kontrolle
	rechts	4	TM	Kontrolle
35.06	links	1	TM	Kontrolle
	links	2	TM	Kontrolle
	links	3	TM	Kontrolle
	links	4	TM	Kontrolle
	rechts	1	W	Kontrolle
	rechts	2	W	Kontrolle
	rechts	3	W	Kontrolle
	rechts	4	W	Kontrolle

Lok: Lokalisation; TM: Thommen Medical; W: Wasserstrahl

Tab. 7: BIC Rohdaten

Name Bild	Messungen				Gruppe
35.011A5	1	Kette	mm	4.67	Peri
	2	Kette	mm	0.25	Peri
	3	Kette	mm	0.9	Peri
	4	Kette	mm	0.17	Peri
	5	Kette	mm	3.59	Peri
	6	Kette	mm	20.21	Peri
35.011B3	1	Kette	mm	2.34	Peri
	2	Kette	mm	1.37	Peri
	3	Kette	mm	0.25	Peri
	4	Kette	mm	0.5	Peri
	5	Kette	mm	0.41	Peri
	6	Kette	mm	7.6	Peri
	7	Kette	mm	21.19	Peri
35.011C4	1	Kette	mm	0.07	Peri
	2	Kette	mm	0.2	Peri
	3	Kette	mm	5.93	Peri
	4	Kette	mm	0.15	Peri
	5	Kette	mm	4.16	Peri

Name Bild	Messungen				Gruppe
35.011C4	6	Kette	mm	0.28	Peri
	7	Kette	mm	1.5	Peri
	8	Kette	mm	0.28	Peri
	9	Kette	mm	0.06	Peri
	10	Kette	mm	0.54	Peri
	11	Kette	mm	1.08	Peri
	12	Kette	mm	19.14	Peri
35.011D2	1	Kette	mm	0.07	Peri
	2	Kette	mm	0.06	Peri
	3	Kette	mm	1.95	Peri
	4	Kette	mm	1.67	Peri
	5	Kette	mm	1.75	Peri
	6	Kette	mm	1.06	Peri
	7	Kette	mm	0.16	Peri
	8	Kette	mm	0.09	Peri
	9	Kette	mm	0.05	Peri
	10	Kette	mm	0.06	Peri
	11	Kette	mm	0.07	Peri
	12	Kette	mm	0.12	Peri
	13	Kette	mm	0.39	Peri
	14	Kette	mm	0.08	Peri
	15	Kette	mm	0.28	Peri
	16	Kette	mm	20.63	Peri
35.01rA4	1	Kette	mm	2.26	Peri
	2	Kette	mm	3.2	Peri
	3	Kette	mm	3.01	Peri
	4	Kette	mm	2.97	Peri
	5	Kette	mm	4.05	Peri
	6	Kette	mm	0.91	Peri
	7	Kette	mm	18.89	Peri
35.01rB4	1	Kette	mm	4.28	Peri
	2	Kette	mm	1.94	Peri
	3	Kette	mm	7.41	Peri
	4	Kette	mm	4.92	Peri
	5	Kette	mm	23.47	Peri
35.01rC4	1	Kette	mm	4.1	Peri
	2	Kette	mm	4.74	Peri
	3	Kette	mm	1.22	Peri
	4	Kette	mm	0.24	Peri
	5	Kette	mm	0.65	Peri
	6	Kette	mm	0.53	Peri
	7	Kette	mm	20.83	Peri
35.01rD4	1	Kette	mm	7.9	Peri
	2	Kette	mm	0.14	Peri
	3	Kette	mm	5.84	Peri
	4	Kette	mm	0.31	Peri
	5	Kette	mm	21.85	Peri

Name Bild	Messungen				Gruppe
35.021A4	1	Kette	mm	4.67	Peri
35.021A4	2	Kette	mm	0.29	Peri
	3	Kette	mm	4.06	Peri
	4	Kette	mm	1.05	Peri
	5	Kette	mm	19.98	Peri
35.021B3	1	Kette	mm	0.7	Peri
	2	Kette	mm	7.65	Peri
	3	Kette	mm	0.11	Peri
	4	Kette	mm	0.61	Peri
	5	Kette	mm	7.31	Peri
	6	Kette	mm	1.53	Peri
	7	Kette	mm	20.42	Peri
35.021C2	1	Kette	mm	9.17	Peri
	2	Kette	mm	7.08	Peri
	3	Kette	mm	0.43	Peri
	4	Kette	mm	21.81	Peri
35.021D2	1	Kette	mm	4.17	Peri
	2	Kette	mm	11.22	Peri
	3	Kette	mm	0.51	Peri
	4	Kette	mm	20.08	Peri
35.02r4	1	Kette	mm	1.29	Peri
	2	Kette	mm	1.01	Peri
	3	Kette	mm	4.02	Peri
	4	Kette	mm	1.72	Peri
	5	Kette	mm	3.55	Peri
	6	Kette	mm	0.97	Peri
	7	Kette	mm	0.39	Peri
	8	Kette	mm	20.12	Peri
35.02rB4	1	Kette	mm	1.62	Peri
	2	Kette	mm	7.91	Peri
	3	Kette	mm	4.11	Peri
	4	Kette	mm	25.61	Peri
35.02rC3	1	Kette	mm	0.07	Peri
	2	Kette	mm	0.09	Peri
	3	Kette	mm	0.57	Peri
	4	Kette	mm	5.02	Peri
	5	Kette	mm	0.54	Peri
	6	Kette	mm	1.88	Peri
	7	Kette	mm	0.19	Peri
	8	Kette	mm	0.99	Peri
	9	Kette	mm	0.61	Peri
	10	Kette	mm	0.08	Peri
35.02rC3	11	Kette	mm	0.05	Peri
	12	Kette	mm	0.11	Peri
	13	Kette	mm	0.08	Peri
	14	Kette	mm	21.42	Peri

Name Bild	Messungen				Gruppe
35.02rD2	1	Kette	mm	5.62	Peri
	2	Kette	mm	0.15	Peri
	3	Kette	mm	7	Peri
	4	Kette	mm	21.55	Peri
35.031A3	1	Kette	mm	8.09	Peri
	2	Kette	mm	1.74	Peri
	3	Kette	mm	7.11	Peri
	4	Kette	mm	0.99	Peri
	5	Kette	mm	21.55	Peri
35.031B3	1	Kette	mm	9.94	Peri
	2	Kette	mm	1.26	Peri
	3	Kette	mm	0.09	Peri
	4	Kette	mm	0.19	Peri
	5	Kette	mm	6.95	Peri
	6	Kette	mm	22.23	Peri
35.031C4	1	Kette	mm	0.38	Peri
	2	Kette	mm	0.52	Peri
	3	Kette	mm	0.18	Peri
	4	Kette	mm	0.78	Peri
	5	Kette	mm	9.26	Peri
	6	Kette	mm	20.9	Peri
35.031D3	1	Kette	mm	5.04	Peri
	2	Kette	mm	0.75	Peri
	3	Kette	mm	7.39	Peri
	4	Kette	mm	21.39	Peri
35.03rA2	1	Kette	mm	16.13	Peri
	2	Kette	mm	1.76	Peri
	3	Kette	mm	1.45	Peri
	4	Kette	mm	5.2	Peri
	5	Kette	mm	28.17	Peri
35.03rB3	1	Kette	mm	1.96	Peri
	2	Kette	mm	1.47	Peri
	3	Kette	mm	0.08	Peri
	4	Kette	mm	0.75	Peri
	5	Kette	mm	0.31	Peri
	6	Kette	mm	3.94	Peri
	7	Kette	mm	2.78	Peri
	8	Kette	mm	0.43	Peri
	9	Kette	mm	0.22	Peri
	10	Kette	mm	0.06	Peri
	11	Kette	mm	0.14	Peri
	12	Kette	mm	3.65	Peri
	13	Kette	mm	0.33	Peri
	14	Kette	mm	1.54	Peri
	15	Kette	mm	1.57	Peri
	16	Kette	mm	24.87	Peri

Name Bild	Messungen				Gruppe
35.03rC3	1	Kette	mm	0.23	Peri
	2	Kette	mm	0.69	Peri
	3	Kette	mm	0.61	Peri
	4	Kette	mm	0.47	Peri
	5	Kette	mm	0.17	Peri
35.03rC3	6	Kette	mm	1.02	Peri
	7	Kette	mm	0.94	Peri
	8	Kette	mm	0.14	Peri
	9	Kette	mm	0.56	Peri
	10	Kette	mm	0.07	Peri
	11	Kette	mm	0.15	Peri
	12	Kette	mm	0.16	Peri
	13	Kette	mm	0.13	Peri
	14	Kette	mm	1.22	Peri
	15	Kette	mm	0.97	Peri
	16	Kette	mm	0.8	Peri
	17	Kette	mm	0.95	Peri
	18	Kette	mm	20.17	Peri
35.03rD3	1	Kette	mm	1.77	Peri
	2	Kette	mm	0.98	Peri
	3	Kette	mm	0.58	Peri
	4	Kette	mm	0.39	Peri
	5	Kette	mm	0.87	Peri
	6	Kette	mm	0.94	Peri
	7	Kette	mm	0.58	Peri
	8	Kette	mm	0.48	Peri
	9	Kette	mm	1.31	Peri
	10	Kette	mm	0.89	Peri
	11	Kette	mm	0.7	Peri
	12	Kette	mm	18.64	Peri
35.04IA2	1	Kette	mm	0.2	Peri
	2	Kette	mm	0.36	Peri
	3	Kette	mm	0.1	Peri
	4	Kette	mm	1.06	Peri
	5	Kette	mm	1.27	Peri
	6	Kette	mm	3.51	Peri
	7	Kette	mm	1.49	Peri
	8	Kette	mm	20.35	Peri
35.04IC4	1	Kette	mm	4.71	Peri
	2	Kette	mm	7.68	Peri
	3	Kette	mm	2.61	Peri
	4	Kette	mm	0.33	Peri
	5	Kette	mm	20.28	Peri
35.04ID4	1	Kette	mm	0.83	Peri
	2	Kette	mm	2.62	Peri
	3	Kette	mm	1.16	Peri
	4	Kette	mm	0.97	Peri

Name Bild	Messungen				Gruppe
35.04ID4	5	Kette	mm	1.08	Peri
	6	Kette	mm	1.42	Peri
	7	Kette	mm	1.22	Peri
	8	Kette	mm	2.71	Peri
	9	Kette	mm	20.72	Peri
35.04rA4	1	Kette	mm	0.74	Peri
	2	Kette	mm	0.94	Peri
	3	Kette	mm	13.66	Peri
	4	Kette	mm	0.68	Peri
	5	Kette	mm	20.87	Peri
35.04rB2	1	Kette	mm	3.09	Peri
	2	Kette	mm	0.96	Peri
	3	Kette	mm	0.52	Peri
	4	Kette	mm	21.29	Peri
35.04rC2	1	Kette	mm	1.74	Peri
	2	Kette	mm	6.11	Peri
	3	Kette	mm	3.68	Peri
	4	Kette	mm	5.35	Peri
	5	Kette	mm	20.82	Peri
35.04rD3	1	Kette	mm	0.87	Peri
	2	Kette	mm	2.04	Peri
	3	Kette	mm	1.31	Peri
	4	Kette	mm	12.26	Peri
	5	Kette	mm	4.55	Peri
	6	Kette	mm	23.79	Peri
35.05IA3	1	Kette	mm	0.08	Kontrolle
	2	Kette	mm	0.22	Kontrolle
	3	Kette	mm	0.4	Kontrolle
	4	Kette	mm	0.06	Kontrolle
	5	Kette	mm	0.88	Kontrolle
	6	Kette	mm	8.54	Kontrolle
	7	Kette	mm	1.78	Kontrolle
	8	Kette	mm	2.29	Kontrolle
	9	Kette	mm	19.5	Kontrolle
35.05IB3	1	Kette	mm	0.64	Kontrolle
	2	Kette	mm	0.23	Kontrolle
	3	Kette	mm	1.07	Kontrolle
	4	Kette	mm	1.55	Kontrolle
	5	Kette	mm	0.3	Kontrolle
	6	Kette	mm	3.99	Kontrolle
	7	Kette	mm	20.41	Kontrolle
35.05IC4	1	Kette	mm	2.45	Kontrolle
	2	Kette	mm	0.22	Kontrolle
	3	Kette	mm	0.12	Kontrolle
	4	Kette	mm	3.84	Kontrolle
	5	Kette	mm	0.72	Kontrolle
	6	Kette	mm	5.9	Kontrolle

Name Bild	Messungen				Gruppe
35.051C4	7	Kette	mm	20.98	Kontrolle
35.051CD5	1	Kette	mm	3.56	Kontrolle
	2	Kette	mm	4.49	Kontrolle
	3	Kette	mm	0.16	Kontrolle
	4	Kette	mm	5.36	Kontrolle
	5	Kette	mm	1.78	Kontrolle
	6	Kette	mm	20.58	Kontrolle
35.05rA4	1	Kette	mm	17.16	Kontrolle
	2	Kette	mm	2.41	Kontrolle
	3	Kette	mm	22.02	Kontrolle
35.05rB2	1	Kette	mm	2.28	Kontrolle
	2	Kette	mm	15	Kontrolle
	3	Kette	mm	19.77	Kontrolle
35.05rC2	1	Kette	mm	7.9	Kontrolle
	2	Kette	mm	11.04	Kontrolle
	3	Kette	mm	20.51	Kontrolle
35.05rD2	1	Kette	mm	9.13	Kontrolle
	2	Kette	mm	11.38	Kontrolle
	3	Kette	mm	23.59	Kontrolle
35.061A3	1	Kette	mm	0.46	Kontrolle
	2	Kette	mm	0.81	Kontrolle
	3	Kette	mm	6.89	Kontrolle
	4	Kette	mm	5.56	Kontrolle
	5	Kette	mm	1.48	Kontrolle
	6	Kette	mm	16.78	Kontrolle
35.061B2	1	Kette	mm	16.2	Kontrolle
	2	Kette	mm	4.7	Kontrolle
	3	Kette	mm	21.76	Kontrolle
35.061C3	1	Kette	mm	16.2	Kontrolle
	2	Kette	mm	4.7	Kontrolle
	3	Kette	mm	21.76	Kontrolle
35.061D4	1	Kette	mm	18.66	Kontrolle
	2	Kette	mm	20.7	Kontrolle
35.06rA3	1	Kette	mm	0.63	Kontrolle
	2	Kette	mm	0.5	Kontrolle
	3	Kette	mm	0.62	Kontrolle
	4	Kette	mm	0.8	Kontrolle
	5	Kette	mm	4.88	Kontrolle
	6	Kette	mm	5.28	Kontrolle
	7	Kette	mm	0.54	Kontrolle
	8	Kette	mm	1.3	Kontrolle
	9	Kette	mm	20.37	Kontrolle
35.06rB5	1	Kette	mm	1.14	Kontrolle
	2	Kette	mm	1.14	Kontrolle
	3	Kette	mm	1.42	Kontrolle
	4	Kette	mm	2.21	Kontrolle
	5	Kette	mm	0.14	Kontrolle

Name Bild	Messungen				Gruppe
35.06rB5	6	Kette	mm	0.38	Kontrolle
	7	Kette	mm	1.07	Kontrolle
	8	Kette	mm	1.36	Kontrolle
	9	Kette	mm	0.7	Kontrolle
	10	Kette	mm	0.57	Kontrolle
	11	Kette	mm	1	Kontrolle
	12	Kette	mm	1.18	Kontrolle
	13	Kette	mm	20.65	Kontrolle
35.06rC1	1	Kette	mm	0.51	Kontrolle
	2	Kette	mm	0.47	Kontrolle
	3	Kette	mm	2.93	Kontrolle
	4	Kette	mm	0.27	Kontrolle
	5	Kette	mm	0.2	Kontrolle
	6	Kette	mm	1.1	Kontrolle
	7	Kette	mm	3.08	Kontrolle
	8	Kette	mm	20.96	Kontrolle
35.06rD4	1	Kette	mm	1.08	Kontrolle
	2	Kette	mm	0.73	Kontrolle
	3	Kette	mm	1.99	Kontrolle
	4	Kette	mm	0.52	Kontrolle
	5	Kette	mm	0.57	Kontrolle
	6	Kette	mm	0.07	Kontrolle
	7	Kette	mm	5	Kontrolle
	8	Kette	mm	0.38	Kontrolle
	9	Kette	mm	0.16	Kontrolle
	10	Kette	mm	0.29	Kontrolle
	11	Kette	mm	1.03	Kontrolle
	12	Kette	mm	1.47	Kontrolle
	13	Kette	mm	2.24	Kontrolle
	14	Kette	mm	21.32	Kontrolle

R: rechts; l: links; Peri: Periimplantitis; A-D: siehe Tabelle Erklärung der Bildbenennung

Tab. 8: Resultate der makroskopischen Auswertung der Hemimandibeln

Animal ID	Seite	Position	Gruppe	eitrige Ablagerungen an der Ligatur	Entzündung	Ligatur	granulomatöse Wundheilung	Abdeckschraube
35.01	l	A	P		1		0	1
35.01	l	B	P		1		0	1
35.01	l	C	P		1		0	1
35.01	l	D	P		1		0	1
35.01	r	A	P		0		0	1
35.01	r	B	P		0.5		0	1
35.01	r	C	P		0		0	1
35.01	r	D	P		0		0	1
35.02	l	A	P		1		0	1
35.02	l	B	P		1		0	0
35.02	l	C	P		0.5		0	1
35.02	l	D	P		0		0	1
35.02	r	A	P		0		0	1
35.02	r	B	P		1		0	1
35.02	r	C	P		1		0	1
35.02	r	D	P		1		0	1
35.03	l	A	P		1		0	1
35.03	l	B	P		1		0	1
35.03	l	C	P		0		0	1
35.03	l	D	P		0.5		0	1
35.03	r	A	P		1		0	1
35.03	r	B	P		1		0	1
35.03	r	C	P		1		0	1
35.03	r	D	P		0.5		0	1
35.04	l	A	P		1		0	1
35.04	l	C	P		1		0	1
35.04	l	D	P		0		0	0
35.04	r	A	P		0		0	1
35.04	r	B	P		0.5		0	1
35.04	r	C	P		1		0	1
35.04	r	D	P		1		0	1
35.05	l	A	C	x	1	x	0	1

Animal ID	Seite	Position	Gruppe	eitrige Ablagerungen an der Ligatur	Entzündung	Ligatur	granulomatöse Wundheilung	Abdeckschraube
35.05	l	B	C	x	1	x	0	1
35.05	l	C	C	x	1	x	0	1
35.05	l	D	C	x	0.5	x	0	1
35.05	r	A	C	x	0	x	0	1
35.05	r	B	C	x	0.5	x	0	1
35.05	r	C	C	x	0.5	x	0	1
35.05	r	D	C	x	0	x	0	1
35.06	l	A	C	x	0	x	0	1
35.06	l	B	C	x	0	x	0	1
35.06	l	C	C	x	0	x	0	1
35.06	l	D	C	x	0	x	0	1
35.06	r	A	C	x	0	x	0	1
35.06	r	B	C	x	0.5	x	0	1
35.06	r	C	C	x	0	x	0	1
35.06	r	D	C	x	0	x	0	1

Tab. 9: Klassifikation und Scoring System der makroskopischen Auswertung

Kriterien	Score	Erklärung
Abnormalitäten	0	keine Auffälligkeiten
	1	Auffälligkeit vorhanden
Entzündung	0	keine Entzündung vorhanden, blassrosa Schleimhaut
	0.5	ggr. Rötung der Schleimhaut
	1	eindeutig gerötetes Gewebe
Ligatur	0	fehlt
	1	vorhanden
granulomatöse Wundheilung	0	nicht gesehen/schön verheilt
	1	beobachtet

Ggr.: geringgradig

Tab. 10: Resultate der röntgenologischen Auswertung

Implantat	Lyse	Sklerose	Röntgendichte herabgesetzt	Zahnrest vorhanden	Verdacht Infektion	Kontakt mit Caninus
35.01 l A	1	1	0	0	0	0
35.01 l B	1	0	0	0	0	0
35.01 l C	1	0	0	0	0	0
35.01 l D	2	1	1	0	0	0
35.01 r A	1	0	0	0	0	0
35.01 r B	1	0	0	0	0	0
35.01 r C	1	0	0	0	0	1
35.01 r D	1	0	1	0	0	0
35.02 l A	1	0	0	0	0	0
35.02 l B	0	0	0	0	0	0
35.02 l C	2	0	0	0	0	0
35.02 l D	2	0	0	0	0	0
35.02 r A	2	0	0	0	0	0
35.02 r B	2	1	0	0	1	0
35.02 r C	1	1	1	0	1	1
35.02 r D	1	0	0	0	0	0
35.03 l A	1	0	0	0	0	0
35.03 l B	2	1	0	1	0	0
35.03 l C	1	0	0	0	0	0
35.03 l D	2	0	0	0	0	1
35.03 r A	1	1	0	0	0	0
35.03 r B	2	1	0	0	0	0
35.03 r C	1	0		0	0	0
35.03 r C	1	1	0	0	0	1
35.04 l A	2	1	0	1	0	0
35.04 l B						
35.04 l C	2	1	0	0	0	0
35.04 l D	2	0	0	0	0	0
35.04 r A	2	1	0	0	0	0

35.04 r B	2	0	0	0	1	1
35.04 r C	1	0	0	0	0	0
35.04 r D	1	0	0	0	0	0
35.05 l A	1	0	0	0	0	0
35.05 l B	1	0	0	0	0	0
35.05 l C	1	0	0	0	0	0
35.05 l D	1	1	0	0	0	0
35.05 r A	1	0	0	0	0	0
35.05 r B	1	0	0	0	0	0
35.05 r C	1	0	0	0	0	0
35.05 r D	1	0	0	0	0	0
35.06 l A	1	0	0	0	0	0
35.06 l B	1	0	0	0	0	0
35.06 l C	2	0	0	0	0	0
35.06 l D	2	0	0	0	0	0
35.06 r A	1	0	0	0	0	0
35.06 r B	2	1	0	0	0	0
35.06 r C	2	0	0	0	0	0
35.04 r D	2	0	0	0	1	1

Tab. 11: Resultate der semiquantitativen Auswertung der Radiologie

Häufigkeit abs.					
Score	Lyse	Peri	%	Kontrolle	%
0	1	1	3.2	0	0.0
1	28	17	54.8	11	68.8
2	18	13	41.9	5	31.3
Sklerose					
		Peri		Kontrolle	
0	34	20	64.5	14	87.5
1	47	11	35.5	2	12.5
Röntgendichte herabgesetzt					
		Peri		Kontrolle	
0	44	28	90.3	16	100.0
1	3	3	9.7	0	0.0
Zahnrest vorhanden					
		Peri		Kontrolle	
0	45	29	93.5	0	0.0
1	2	2	6.5	0	0.0
Verdacht Infektion					
		Peri		Kontrolle	
0	43	28	90.3	15	93.8
1	4	3	9.7	1	6.3
Kontakt mit Alveolarfach von Caninus					
		Peri		Kontrolle	
0	45	30	96.8	16	100.0
1	2	2	6.5	0	0.0

Tab. 12: Klassifikation und Scoring System der röntgenologischen Auswertung

Kriterien	Score	Erklärung
Lyse	0	Keine oder nur minimal
	1	Lyse < 2 mm
	2	Lyse > 2 mm
Sklerose	0	nein
	1	ja
Röntgendichte herabgesetzt/heterogen	0	nein
	1	ja
Zahnrest vorhanden	0	nein
	1	ja
Verdacht auf Infektion	0	nein
	1	vorhanden
Kontakt mit Alveolarfach von Caninus	0	nein
	1	ja

Tab. 13: Klassifikation und Scoring System der histologischen Auswertung der Dickschnitte

Tier ID	Seite	Position	Implantat	Gruppe	Score 1-4	
					bukkal	lingual
35.01	l	1	W	Peri	2	2
35.01	l	2	W	Peri	3	3
35.01	l	3	W	Peri	3	3
35.01	l	4	W	Peri	3	2
35.01	r	1	TM	Peri	4	2
35.01	r	2	TM	Peri	4	2
35.01	r	3	TM	Peri	2	2
35.01	r	4	TM	Peri	2	3
35.02	l	1	TM	Peri	4	3
35.02	l	2	TM	Peri	4	2
35.02	l	3	TM	Peri	3	2
35.02	l	4	TM	Peri	2	2
35.02	r	1	W	Peri	2	3
35.02	r	2	W	Peri	4	3
35.02	r	3	W	Peri	3	4
35.02	r	4	W	Peri	2	3
35.03	l	1	TM	Peri	3	2
35.03	l	2	TM	Peri	2	2
35.03	l	3	TM	Peri	2	3
35.03	l	4	TM	Peri	2	4
35.03	r	1	W	Peri	2	2
35.03	r	2	W	Peri	3	3
35.03	r	3	W	Peri	2	2
35.03	r	4	W	Peri	2	3
35.04	l	1	W	Peri	4	3
35.04	l	2	W	Peri	3	3
35.04	l	4	W	Peri	1	3
35.04	r	1	TM	Peri	3	2
35.04	r	2	TM	Peri	3	4
35.04	r	3	TM	Peri	3	3
35.04	r	4	TM	Peri	3	2
35.05	l	1	W	Kontrolle	3	2
35.05	l	2	W	Kontrolle	4	3
35.05	l	3	W	Kontrolle	1	2
35.05	l	4	W	Kontrolle	4	2
35.05	r	1	TM	Kontrolle	3	2
35.05	r	2	TM	Kontrolle	1	1
35.05	r	3	TM	Kontrolle	1	1
35.05	r	4	TM	Kontrolle	3	2
35.06	l	1	TM	Kontrolle	3	2
35.06	l	2	TM	Kontrolle	2	2
35.06	l	3	TM	Kontrolle	2	2

Tier ID	Seite	Position	Implantat	Gruppe	Score 1-4	
					bukkal	lingual
35.06	l	4	TM	Kontrolle	1	1
35.06	r	1	W	Kontrolle	3	2
35.06	r	2	W	Kontrolle	4	2
35.06	r	3	W	Kontrolle	2	2
35.06	r	4	W	Kontrolle	2	2

Tab. 14: Erklärung der Bildbenennung anhand eines Beispiels

35.03rB4	
35	Projektnummer
03	01 bis 06: Nummerierung der Mini-pigs von 1 bis 6
r	r/l: rechts / links
B	beschreibt Position des Implantates
	A \triangleq Position P4
	B \triangleq Position P3
	C \triangleq Position P2
	D \triangleq Position P1
P	Prämolar
4	1,2,3,...: histointerne Abfolge bei der Herstellung der Dickschnitte

Tab. 15: Setzen und Fehlen der Seidenligaturen

Gruppe	Tier	Seite	Position	Seidenligatur gesetzt	abgegangen+ neu gesetzt	abgegangen+ neu gesetzt	abgegangen
				10./11.03.2014	24./25.04.2014	7./8.4.2014	22./23.4.2014
				Implantation t=0	t=2w	t=4w	Schlachtung t=6w
Peri	35.01	l	1	x			
Peri		l	2	x			x
Peri		l	3	x			
Peri		l	4	x		x	x
Peri		r	1	x			
Peri		r	2	x			
Peri		r	3	x			
Peri		r	4	x			
Peri	35.02	l	1	x			
Peri		l	2	x			
Peri		l	3	x			x
Peri		l	4	x	x	x	
Peri		r	1	x			
Peri		r	2	x			
Peri		r	3	x			
Peri		r	4	x			
Peri	35.03	l	1	x			
Peri		l	2	x			
Peri		l	3	x			
Peri		l	4	x			
Peri		r	1	x			
Peri		r	2	x		x	
Peri		r	3	x			
Peri		r	4	x			
Peri	35.04	l	1	x			
Peri		l	2	x			
Peri		l	3	x		Implantat fehlt	Implantat fehlt
Peri		l	4	x			
Peri		r	1	x		x	x
Peri		r	2	x			
Peri		r	3	x			
Peri		r	4	x			

Gruppe	Tier	Seite	Position	Seidenligatur gesetzt	abgegangen+ neu gesetzt	abgegangen+ neu gesetzt	abgegangen
				10./11.03.2014	24./25.04.2014	7./8.4.2014	22./23.4.2014
				Implantation t=0	t=2w	t=4w	Schlachtung t=6w
C	35.05	l	1				
C		l	2				
C		l	3				
C		l	4				
C		r	1				
C		r	2				
C		r	3				
C		r	4				
C	35.06	l	1				
C		l	2				
C		l	3				
C		l	4				
C		r	1				
C		r	2				
C		r	3				
C		r	4				

Peri: Periimplantitis; C: Kontrolle; l: links; r: rechts; t: Tag

Tab. 16: Ergebnisse der Sulkusproben in ng/ml

	t0	t0
Tier	l	r
35.01	2.261	1.575
35.02	2.645	0.288
35.03	0.085	0.259
35.04	0.107	0.349
35.05	0.093	0.014
35.06	0.013	0.05
	t2w	t2w
	l	r
35.01	2.717	1.846
35.02	0.899	0.268
35.03	0.254	0.252
35.04	0.152	0.323
35.05	0.089	0.214
35.06	0.128	0.176
	t4w	t4w
	l	r
35.01	2.679	1.647
35.02	2.591	0.326
35.03	0.052	0.041
35.04	0.165	0.388
35.05	0.092	0.09
35.06	0.03	0.047
	t6w	t6w
	l	r
35.01	1.386	2.782
35.02	2.709	0.113
35.03	0.29	0.036
35.04	0.042	0.104
35.05	0.022	0.044
35.06	0.134	0.111

l: links; r: rechts; t: Tag ; w: Woche

7.2 Abbildungen und Grafiken

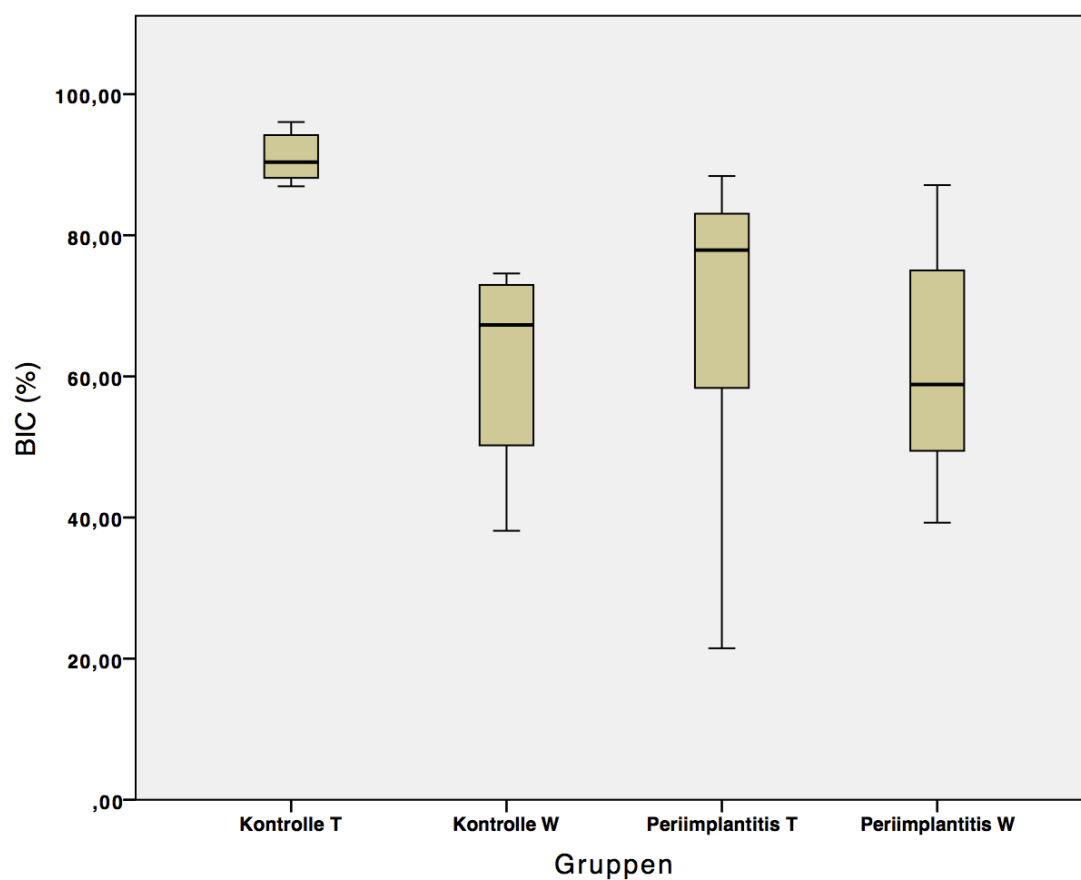


Abb. 4: Boxplot vom Gesamt BIC; T: Thommen Medical; W: Wasserstrahl

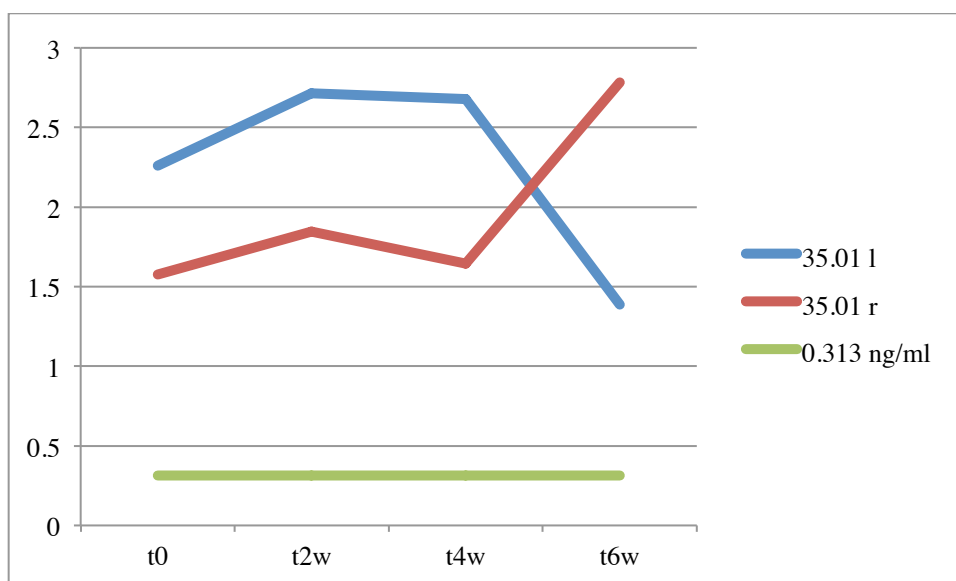


Abb. 5: Diagramm der MMP-8 Werte von Tier 35.01

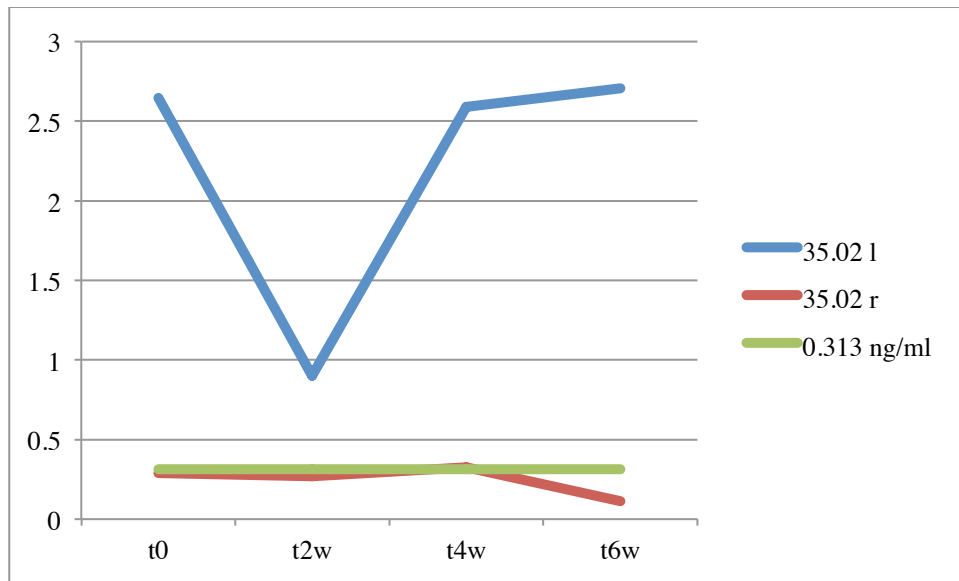


Abb. 6: Diagramm der MMP-8 Werte von Tier 35.02

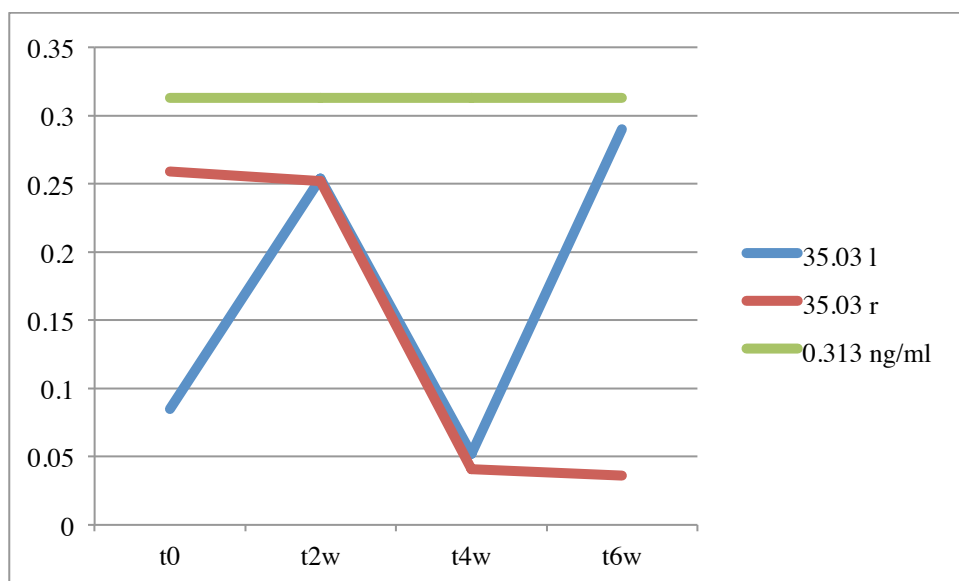


Abb. 7: Diagramm der MMP-8 Werte von Tier 35.03

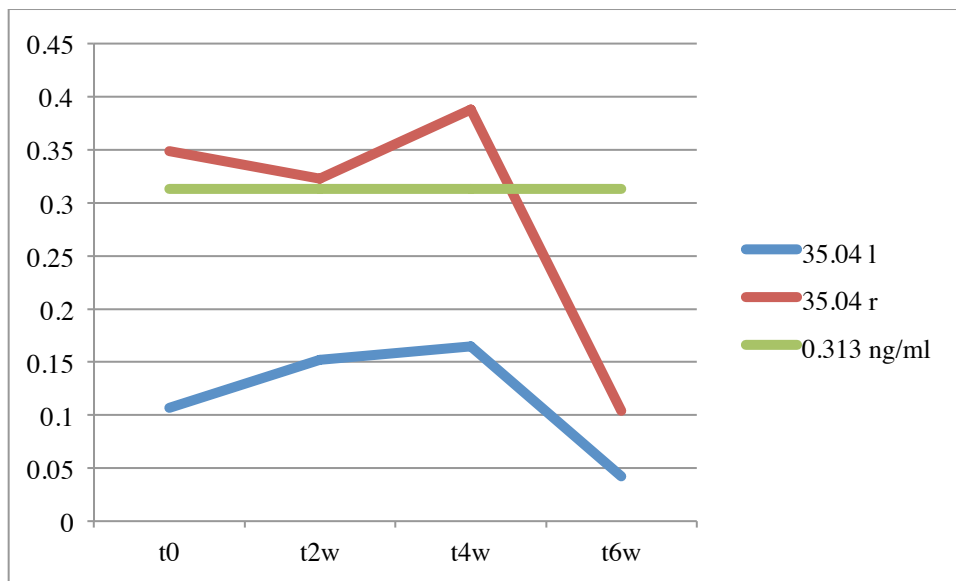


Abb. 8: Diagramm der MMP-8 Werte von Tier 35.04

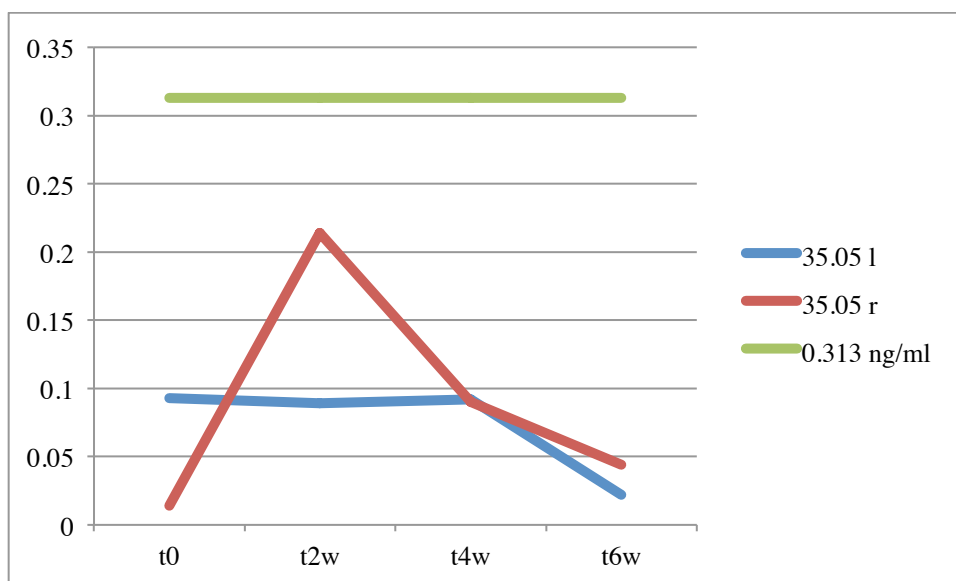


Abb. 9: Diagramm der MMP-8 Werte von Tier 35.05

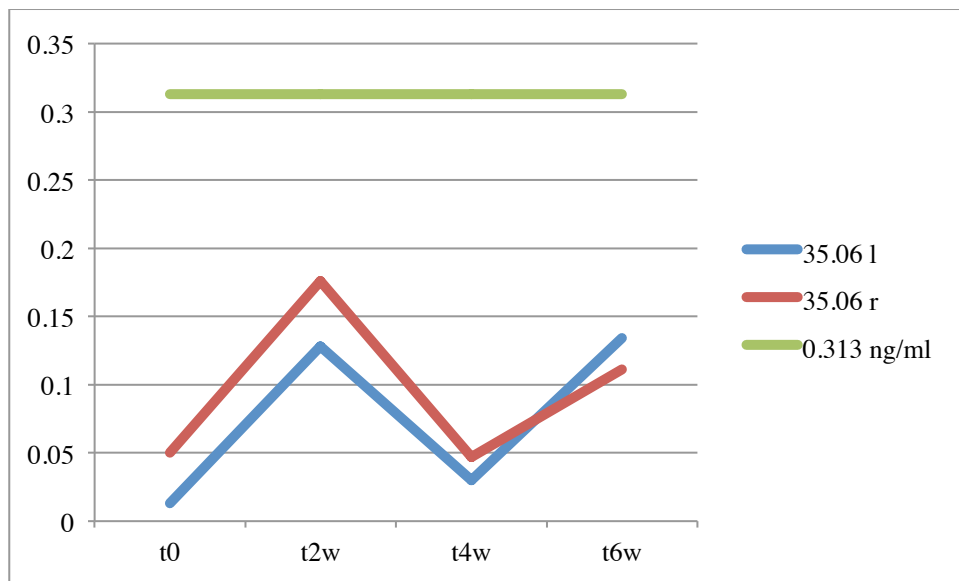


Abb. 10: Diagramm der MMP-8 Werte von Tier 35.06

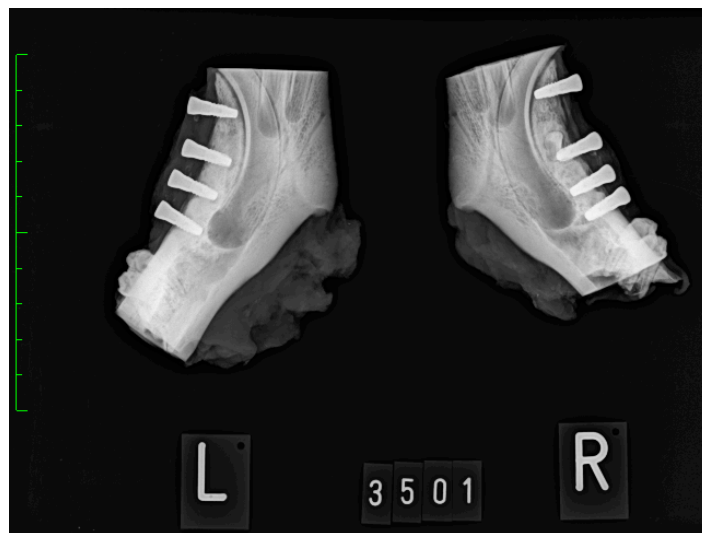


Abb. 11: Röntgenbild von 35.01



Abb. 12: Röntgenbild von 35.03

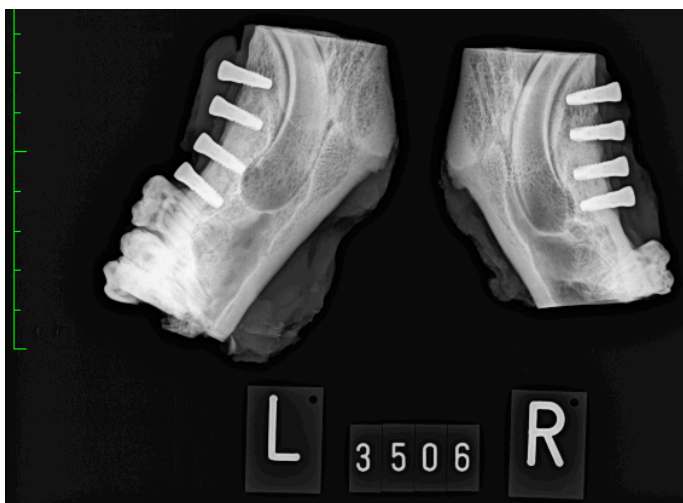


Abb. 13: Röntgenbild von 35.06

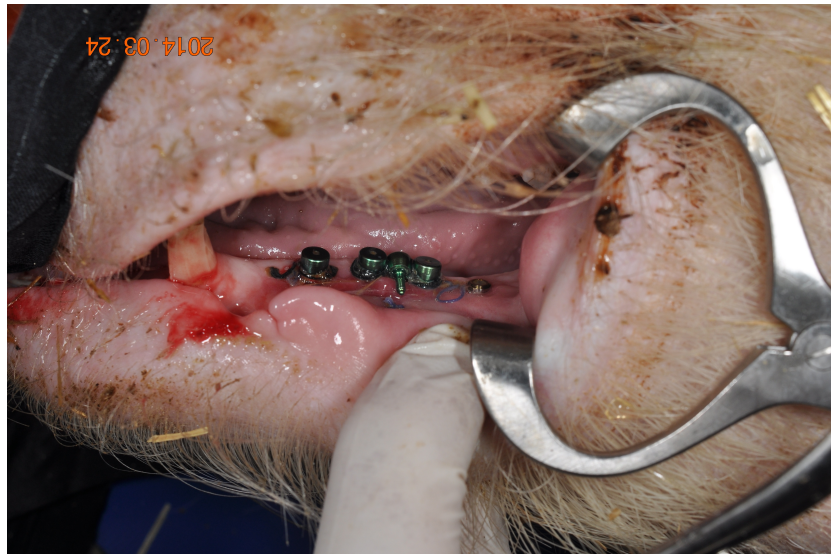


Abb. 14: Abdeckschraube disloziert bei 35.02



Abb. 15: Explantation des 3. Implantates bei 35.04

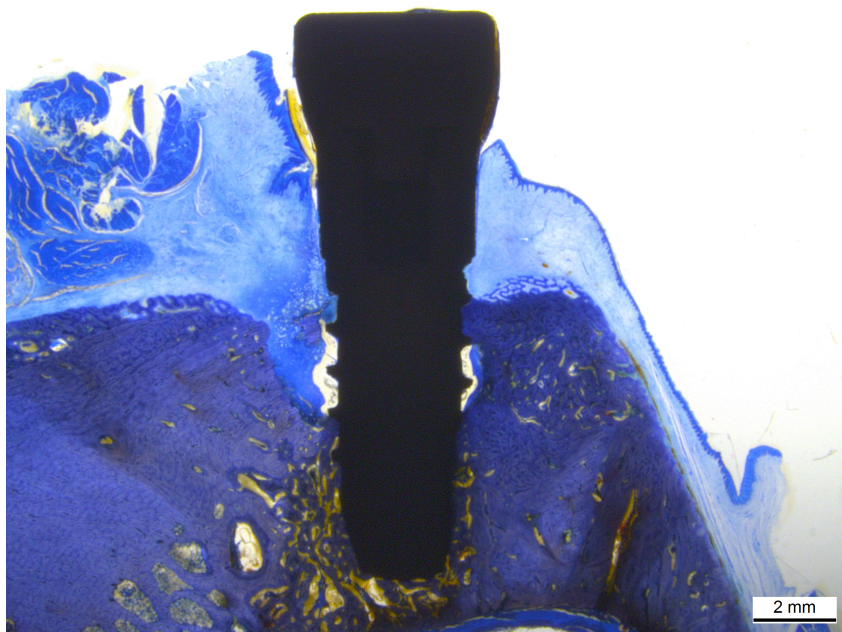


Abb. 16: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau); Implantat 35.011A5

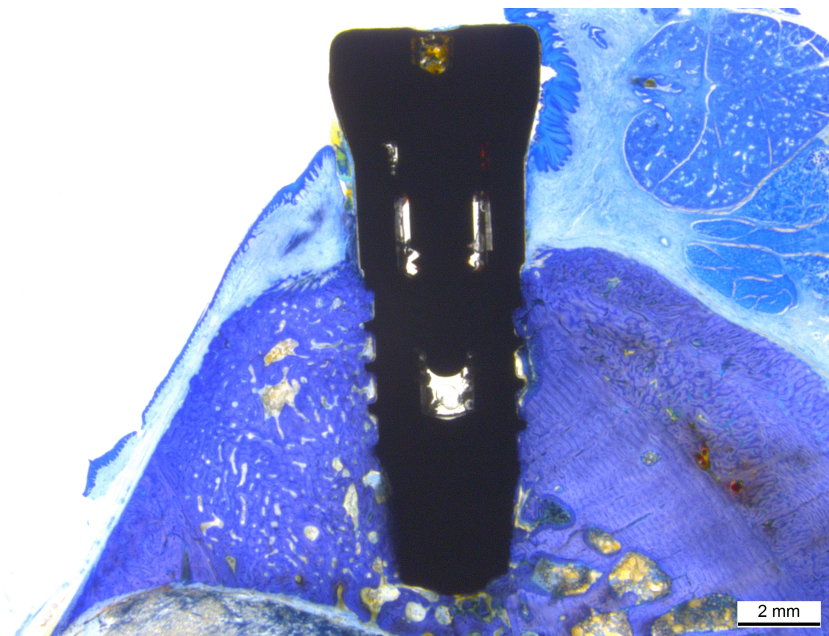


Abb. 17: Übersichtsaufnahme (Toluidinblau); Implantat 35.06rA3

Danksagung

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg möchte ich für die Gelegenheit, eine Doktorarbeit an der MSRU verfassen zu können, danken, sowie für meine ersten Erfahrungen, die ich dadurch als Tierärztin sammeln durfte.

Meinem Betreuer PD Dr. med. dent. Stefan Stübinger spreche ich grossen Dank aus für seine wissenschaftliche Betreuung, seine Geduld und seine motivierenden Feedbacks.

Dr. med. vet. Ramon Bucher gehört ein grosser Dank für seine unermüdliche Unterstützung seit der Themenübergabe. Vielen Dank für dein Entgegenkommen, deine guten Ratschläge und deine ermutigenden Worte.

Ich möchte Maren Stempel-Estelmann, Nadja Saddedine, Aga Karol, Valentin Reichle, Sophie Schöberl, Mike Künzler, Karina Klein und Philipp Kindt sowie allen Doktoranden und Mitarbeitern der MSRU, die mit mir zusammengearbeitet haben und täglich unterstützt und geholfen haben, danken.

Ein herzlicher Dank an die lieben Laborantinnen, Aymone Lenisa und Ladina Ettinger-Ferguson, die mich in die Laborarbeiten eingeführt und bei meinem Projekt unterstützt haben.

Käthi Kämpf, dir möchte ich für dein offenes Ohr, dein Verständnis und deine liebe Unterstützung in allen Belangen danken.

Peter Kronen mit seinem Anästhesie-Team möchte ich für die gute peri- und postoperative Unterstützung danken.

Katja Nuss, Sabine Koch und Iris Wüthrich möchte ich für das Näherbringen und Umsetzen von Good Veterinary Practice danken.

Ein grosser Dank an Silvana Ressegatti, die sich fürsorglich um die Tiere gekümmert hat. Ein herzlicher Dank an die Fahrer vom Tierspital Alois, Martin und Markus, deren Tiertransporte immer sicher und fachmännisch abliefen. Ein Dankeschön an die Pfleger

Danksagung

Michi, Jasmin und Chantal, die bei den OP-Vorbereitungen und Durchführungen immer gut gelaunt mitgeholfen haben.

Ein Dank an all diejenigen, die bereit waren sich Zeit zu nehmen meine Arbeit Korrektur zu lesen.

Ein grosses Dankeschön an meine Familie, Freunde, Bekannte, die mich vor und während der Zeit als Doktorandin unterstützt, motiviert und vorangetrieben haben um diese Arbeit fertigstellen zu können.

Curriculum Vitae

Vorname Name	Jolanta Olivia Plihal
Geburtsdatum	15.08.1989
Geburtsort	Wien
Nationalität	Österreich
09/1996 – 06/1999	Volkshochschule Wien, Österreich
09/1999 – 06/2007	Sigmund-Freud-Gymnasium Wien, Österreich
04.06.2007	Matura, Sigmund-Freud-Gymnasium, Wien, Österreich
10/2007 – 11/2013	Veterinärmedizin, Vetmed Uni Vienna, Wien, Österreich
07.11.2013	Abschlussprüfung vet. med., Vetmed Uni Vienna, Wien, Österreich
11/2013 – 10/2018	Anfertigung der Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. Brigitte von Rechenberg am Department of Molecular Mechanisms of Disease der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich Direktor Prof. Dr.med.vet et phil.II Michael Hottiger
Seit 10/2015	Tierärztin, Praxis Viamala AG, Thusis, CH
